

カゲルに反応生成物を吸着させた。このシリカゲルを NH type シリカゲルを充填したドライカラムにチャージし、カラム精製（酢酸エチル：メタノール＝3：1）を行った。190mg の褐色油状物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 0.91 (6H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.88 (2H, tt, $J=7.2\text{Hz}$, 7.2Hz), 2.47-2.57 (6H, m), 3.92 (3H, s), 4.16 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 5.96 (1H, d, $J=4.0\text{Hz}$), 6.76 (1H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 6.25-6.30 (2H, m), 7.04 (1H, d, $J=4.0\text{Hz}$), 7.22 (1H, s), 7.33 (1H, s), 8.45 (1H, d, $J=4.8\text{Hz}$).

実施例 2 4 8

N-[2-({7-[3-(ジエチルアミノ)プロポキシ]-6-メトキシ-4-キノリル}スルファニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア

N,N-ジエチル-N-[3-({6-メトキシ-4-[(5-ニトロ1-1,3-チアゾール-2-イル)スルファニル]-7-キノリル}オキシ)プロピル]アミン 770mg、鉄粉 480mg、エタノール 17ml、酢酸 3.4ml を 80°C で 10 分攪拌した。反応溶液に水 100ml、酢酸エチル 60ml、炭酸カリウム 10g を加え次いでセライト濾過した。濾液を分液し、酢酸エチル層を NH type シリカゲルを敷いたグラスフィルターに通した。こうして得られた酢酸エチル溶液に p-フルオロフェニルイソシアネート 0.58ml を加え室温で 17 時間攪拌した。反応溶液に NH type シリカゲルを加え溶媒を減圧留去しシリカゲルに反応生成物を吸着させた。このシリカゲルを NH type シリカゲルを充填したドライカラムにチャージし、カラム精製（酢酸エチル：メタノール＝100：1 ついで 50:1 ついで 10:1）を行った。目的物を淡黄色固体として 30mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 0.93 (6H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.88 (2H, tt, $J=6.4\text{Hz}$, 6.4Hz), 2.46 (4H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 2.55 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 3.92 (3H, s), 4.17 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 7.00 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 7.10 (2H, dd, $J=8.8\text{Hz}$, 8.8Hz), 7.36 (1H, s), 7.38 (1H, s), 7.43 (2H, dd, $J=8.8\text{Hz}$, 4.8Hz), 7.60 (1H, s), 8.51 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 9.10 (1H, bs).

中間体は以下のようにして得た。

製造例 2 4 8-1

2 - {[7 - (ベンジルオキシ) - 6 - メトキシ - 4 - キノリル] スルファニル} - 5 - ニトロ - 1, 3 - チアゾール

7 - (ベンジルオキシ) - 6 - メトキシ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - キノリンチオン 14.8g、2 - ブロモ - 5 - ニトロ - 1, 3 - チアゾール 10.4g、炭酸カリウム 10.3g、ジメチルホルムアミド 150ml を室温で 50 分攪拌した。反応液に水 800ml を加え析出した固体を濾過し酢酸エチルで洗浄し目的物を淡黄土色粉末として 13.4g 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.87 (3H, s), 5.32 (2H, s), 7.32 - 7.53 (6H, m), 7.64 (1H, s), 7.86 (1H, d, $J = 4.8\text{Hz}$), 8.70 (1H, s), 8.80 (1H, d, $J = 4.8\text{Hz}$).

製造例 2 4 8 - 2

6 - メトキシ - 4 - [(5 - ニトロ - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル) スルファニル] - 7 - キノリノール

2 - {[7 - (ベンジルオキシ) - 6 - メトキシ - 4 - キノリル] スルファニル} - 5 - ニトロ - 1, 3 - チアゾール 2.0g、トリフルオロ酢酸 20ml、チオアニソール 2ml を 65°C で 90 分攪拌した。室温に戻し溶媒を減圧留去し残さにメタノール 40ml、ついで重曹水を発泡が収まるまで加えた。析出した固体を濾取し、黄色粉末 1.4g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.87 (3H, s), 7.40 (1H, s), 7.43 (1H, s), 7.78 (1H, d, $J = 4.8\text{Hz}$), 8.71 (1H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 8.74 (1H, dd, $J = 4.8\text{Hz}, 2.4\text{Hz}$), 10.52 (1H, s).

製造例 2 4 8 - 3

N, N - ジエチル - N - [3 - ({6 - メトキシ - 4 - [(5 - ニトロ - 1 - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル) スルファニル] - 7 - キノリル} オキシ) プロピル] アミン

6 - メトキシ - 4 - [(5 - ニトロ - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル) スルファニル] - 7 - キノリノールを用いて、製造例 2 4 7 - 2 と同様にして目的物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 0.95 (6H, t, $J = 6.8\text{Hz}$), 1.91 (2H, tt, $J = 6.4\text{Hz}, 6.4\text{Hz}$), 2.45 - 2.65 (6H, m), 3.86 (3H, s), 4.20 (2H, t, $J = 6.4\text{Hz}$), 7.42 (1H,

s), 7.49 (1H, s), 7.83 (1H, d, J= 4.4Hz), 8.69 (1H, s), 8.79 (1H, d, J= 4.4Hz).

実施例 2 4 9

N 6 - (2 - メ ト キ シ エ チ ル) - 4 - (3 - ク ロ ロ - 4 - { [(シ ク ロ プ ロ ピ ル ア ミ ノ) カ ル ボ ニ ル] ア ミ ノ } フ ェ ノ キ シ) - 7 - (2 - メ ト キ シ エ ト キ シ) - 6 - キ ノ リ ン カ ル ボ キ サ ミ ド

4 - (3 - ク ロ ロ - 4 - { [(シ ク ロ プ ロ ピ ル ア ミ ノ) カ ル ボ ニ ル] ア ミ ノ } フ ェ ノ キ シ) - 7 - (2 - メ ト キ シ エ ト キ シ) - 6 - キ ノ リ ン カ ル ボ キ シ リ ッ ク ア シ ッ ド 200mg、2 - メ ト キ シ エ チ ル ア ミ ン 38mg、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシートリス (ジメチルアミノ) ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (Bop reagent) 230mg、トリエチルアミン 0.12ml、ジメチルホルムアミド 5ml を室温で 1 4 時間攪拌した。反応溶液に水、酢酸エチルを加え抽出し、抽出液に NH type シリカゲルを加え溶媒を減圧留去しシリカゲルに反応生成物を吸着させた。このシリカゲルを NH type シリカゲルを充填したドライカラムにチャージし、カラム精製 (酢酸エチル) を行った。溶媒を減圧留去し目的物 120mg 固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 0.38-0.45 (2H, m), 0.62-0.68 (2H, m), 2.48-2.60 (1H, m), 3.30 (3H, s), 3.37 (3H, s), 3.45-3.55 (4H, m), 3.79 (2H, t, J= 4.4Hz), 4.40 (2H, t, J= 4.4Hz), 6.52 (1H, d, J= 5.2Hz), 7.18 (1H, d, J= 2.8Hz), 7.23 (1H, dd, J= 9.2Hz, 2.8Hz), 7.49 (1H, d, J= 2.8Hz), 7.55 (1H, s), 7.97 (1H, s), 8.26 (1H, d, J= 9.2Hz), 8.42-8.47 (1H, m), 8.66 (1H, d, J= 5.2Hz), 8.74 (1H, s).

中間体は以下のようにして得た。

製造例 2 4 9 - 1

メチル 4 - ク ロ ロ - 7 - (2 - メ ト キ シ エ ト キ シ) - 6 - キ ノ リ ン カ ル ボ キ シ レー ト

7 - (2 - メ ト キ シ エ ト キ シ) - 4 - オ キ ソ - 1 , 4 - ジ ヒ ド ロ - 6 - キ ノ リ ン カ ル ボ キ シ リ ッ ク ア シ ッ ド 7.5g、塩化チオニル 60ml、ジメチルホルムアミド 1ml を 80°C で 3 時間攪拌した。反応溶液を減圧留去し、残さにトルエンを加え減圧留去をさらに 2 回行った。残さにメタノールを加え、ついでトリエチルアミン

10ml を加えた。こうして得られた溶液を減圧留去し、残さに水と 5 N 水酸化ナトリウム水を加えて pH 4 とし酢酸エチルで抽出した。得られた酢酸エチル層を NH type シリカゲルを敷いたガラスフィルターに通し、ついで溶媒を減圧留去した。残さにエーテルを加え固体を濾取し、3.6 g の淡褐色固体の目的物を得た。濾液を NH type シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル = 3 : 1）で精製し淡黄色固体 1.3g の目的物を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 3.33 (3H, s), 3.71-3.75 (2H, m), 3.86 (3H, s), 4.32-4.35 (2H, m), 7.62 (1H, s), 7.66 (1H, d, J= 4.8Hz), 8.42 (1H, s), 8.83 (1H, d, J= 4.8Hz).

製造例 2 4 9 - 2

メチル 4 - (4 - アミノ - 3 - クロロフェノキシ) - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 6 - キノリンカルボキシレート

メチル 4 - クロロ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 6 - キノリンカルボキシレート 4.9g、4 - アミノ - 3 - クロロフェノール 2.0g、水素化ナトリウム 550mg、ジメチルホルムアミド 20ml を 100°C で 2 時間攪拌した。室温に戻し、水を加え酢酸エチルにて抽出した。抽出溶液にシリカゲルを加え溶媒を減圧留去した。このシリカゲルをシリカゲルを充填したドライカラムにチャージしカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 1 ついで酢酸エチル）で精製した。目的物 3.2g を紫色固体として得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 3.34 (3H, s), 3.72 (2H, t, J= 4.4Hz), 3.83 (3H, s), 4.29 (2H, t, J= 4.4Hz), 5.44 (2H, s), 6.44 (1H, d, J= 5.6Hz), 6.88 (1H, d, J= 8.8Hz), 7.00 (1H, dd, J= 8.8Hz, 2.4Hz), 7.23 (1H, d, J= 2.4Hz), 7.49 (1H, s), 8.53 (1H, s), 8.63 (1H, d, J= 5.6Hz).

製造例 2 4 9 - 3

メチル 4 - { 3 - クロロ - 4 - [(フェノキシカルボニル) アミノ] フェノキシ } - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 6 - キノリンカルボキシレート

メチル 4 - (4 - アミノ - 3 - クロロフェノキシ) - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 6 - キノリンカルボキシレート 3.2g、ピリジン 0.71ml、テトラヒドロフラン 50ml を氷例攪拌し、フェニルクロロホルメート 1.1ml を滴下した。40 分

後、ピリジン 0.8ml とフェニルクロロホルメート 1.1ml を加えさらに 10 分攪拌した。水を加え酢酸エチルにて抽出し、抽出溶液をシリカゲルを敷いたガラスフィルターに通した。シリカゲルを酢酸エチルで洗い溶媒を減圧留去し、残さにヘキサンと酢酸エチルを加え固体を濾取した。微赤色固体 3.2g を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 3.50 (3H, s), 3.80 (2H, t, $J=4.4\text{Hz}$), 3.98 (3H, s), 4.37 (2H, t, $J=4.4\text{Hz}$), 6.49 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 7.17 -7.30 (6H, m), 7.40 -7.52 (3H, m), 8.30 -8.37 (1H, m), 8.66 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 8.80 (1H, s).

製造例 2 4 9 - 4

メチル 4 - (3 - クロロ - 4 - {[(シクロプロピルアミノ) カルボニル] アミノ} フェノキシ) - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 6 - キノリンカルボキシレート

メチル 4 - {3 - クロロ - 4 - [(フェノキシカルボニル) アミノ] フェノキシ} - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 6 - キノリンカルボキシレート 3.2g、シクロプロピルアミン 1.3ml、ジメチルホルムアミド 20ml を 60°C で 10 分攪拌した。室温に戻し、水を加え酢酸エチルにて抽出した。抽出溶液にシリカゲルを加え溶媒を減圧留去した。このシリカゲルをシリカゲルを充填したドライカラムにチャージしカラムクロマトグラフィー (酢酸エチルついで酢酸エチル: メタノール = 50 : 1 ついで 20 : 1) で精製した。目的物 2.26g を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ (ppm): 0.38 - 0.45 (2H, m), 0.61 - 0.69 (2H, m), 2.50 - 2.58 (1H, m), 3.36 (3H, s), 3.73 (2H, t, $J=4.4\text{Hz}$), 3.84 (3H, s), 4.31 (2H, t, $J=4.4\text{Hz}$), 6.51 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 7.18 (1H, s), 7.24 (1H, dd, $J=8.8\text{Hz}$, 2.4Hz), 7.49 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.52 (1H, s), 7.96 (1H, s), 8.26 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.55 (1H, s), 8.67 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$).

製造例 2 4 9 - 5

4 - (3 - クロロ - 4 - {[(シクロプロピルアミノ) カルボニル] アミノ} フェノキシ) - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 6 - キノリンカルボキシリックアシッド

メチル 4 - (3 - クロロ - 4 - {[(シクロプロピルアミノ) カルボニル] アミノ} フェノキシ) - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 6 - キノリンカルボキシ

レート 2.26g、2 N 水酸化ナトリウム水 20ml、メタノール 20ml、テトラヒドロフラン 20ml を室温で 1 時間攪拌した。5 N 塩酸水を加え有機溶媒を 10ml 減圧留去し、析出する固体を濾過した。メタノールと水の混合溶媒で固体を洗浄し目的物を微赤色粉末 2.0g として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 0.38-0.45 (2H, m), 0.60-0.68 (2H, m), 2.50-2.59 (1H, m), 3.34 (3H, s), 3.73 (2H, t, $J=4.4\text{Hz}$), 4.30 (2H, t, $J=4.4\text{Hz}$), 6.51 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 7.23 (1H, dd, $J=9.2\text{Hz}$, 2.8Hz), 7.25 (1H, s), 7.49 (1H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 7.50 (1H, s), 8.00 (1H, s), 8.25 (1H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 8.50 (1H, s), 8.66 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$).

実施例 2 5 0

N 6 - (2 - フルオロエチル) - 4 - (3 - クロロ - 4 - { [(シクロプロピルアミノ) カルボニル] アミノ } フェノキシ) - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド

2 - フルオロエチルアミン塩酸塩を用いて、実施例 2 4 9 と同様にして目的物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 0.38-0.45 (2H, m), 0.60-0.68 (2H, m), 2.48-2.58 (1H, m), 3.35 (3H, s), 3.61 (1H, td, $J=4.8\text{Hz}$, 4.8Hz), 3.68 (1H, td, $J=4.8\text{Hz}$, 4.8Hz), 3.78 (2H, t, $J=4.8\text{Hz}$), 4.41 (2H, t, $J=4.8\text{Hz}$), 4.50 (1H, t, $J=4.8\text{Hz}$), 4.62 (1H, t, $J=4.8\text{Hz}$), 6.53 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 7.20 (1H, s), 7.24 (1H, dd, $J=9.2\text{Hz}$, 2.4Hz), 7.49 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.56 (1H, s), 7.98 (1H, s), 8.26 (1H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 8.59 (1H, t, $J=4.8\text{Hz}$), 8.67 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 8.70 (1H, s).

実施例 2 5 1

N 6 - メトキシ - 4 - (3 - クロロ - 4 - { [(シクロプロピルアミノ) カルボニル] アミノ } フェノキシ) - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド

O - メチルヒドロキシルアミン 塩酸塩を用いて、実施例 2 4 9 と同様にして目的物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 0.38-0.44 (2H, m), 0.62-0.98 (2H, m), 2.50-2.60 (1H,

m), 3.35 (3H, s), 3.73 (3H, s), 3.77 (2H, t, J= 4.4Hz), 4.35 (2H, t, J= 4.4Hz), 6.52 (1H, d, J= 5.2Hz), 7.18 (1H, s), 7.22 (1H, dd, J= 9.2Hz, 2.4Hz), 7.47 (1H, d, J= 2.4Hz), 7.52 (1H, s), 7.96 (1H, s), 8.26 (1H, d, J= 9.2Hz), 8.41 (1H, s), 8.66 (1H, d, J= 5.2Hz), 11.30 (1H, s).

実施例 2 5 2

1 - { 5 - [6 - シアノ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - キノリン - 4 - イル
スルファニル] - チオフェン - 2 - イル } - 3 - (チアゾール - 2 - イル) ウレ
ア

実施例 2 4 6 と同様にして 4 - (5 - アミノ - チオフェン - 2 - イルスルファニル) - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - キノリン - 6 - カルボニトリル (1 1 8 m g) とチアゾール - 2 - イル - カルバミック アシッド フェニルエステル (7 7 m g) より、表記化合物 (4 5 m g) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm): 3.36 (3H, s), 3.75 -3.78 (2H, m), 4.40 -4.42 (2H, m), 6.76 -6.79 (1H, m), 6.80 (1H, d, J=5.2Hz), 7.02 -7.08 (1H, m), 7.32 -7.38 (1H, m), 7.35 (1H, d, J=4.0Hz), 7.63 (1H, s), 8.62 (1H, s), 8.70 (1H, d, J=5.2Hz).

製造例 2 5 2 - 1

7 - (2 - メトキシエトキシ) - 4 - チオキソ - 1 , 4 - ジヒドロキノリン - 6
- カルボニトリル

製造例 2 2 6 - 1 と同様にして 6 - シアノ - 7 - メトキシエトキシー 1 H - キノリン - 4 - オン (1 0 g) から表記化合物 (9 g) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm): 3.35 (3H, s), 3.74 -3.77 (2H, m), 4.31 -4.34 (2H, m), 7.16 -7.19 (2H, m), 7.82 (1H, d, J=6.8Hz), 8.86 (1H, s), 12.84 (1H, br s).

製造例 2 5 2 - 2

7 - (2 - メトキシエトキシ) - 4 (5 - ニトロチオフェン - 2 - イルスルファ
ニル) キノリン - 6 - カルボニトリル

製造例 2 2 6 - 2 と同様の手法により、7 - (2 - メトキシエトキシ) - 4 - チオキソ - 1 , 4 - ジヒドロキノリン - 6 - カルボニトリル (7 . 1 g) および

2-ブロモ-5-ニトロチオフエン (6.3 g) から表記化合物 (2.2 g) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.35 (3H, s), 3.75-3.78 (2H, m), 4.41-4.44 (2H, m), 7.18 (1H, d, J=4.4Hz), 7.68 (1H, d, J=4.8Hz), 7.69 (1H, s), 8.23 (1H, d, J=4.4Hz), 8.70 (1H, s), 8.79 (1H, d, J=4.8Hz).

製造例 252-3

4-(5-アミノ-チオフエン-2-イルスルファニル)-7-(2-メトキシエトキシ)キノリン-6-カルボニトリル

製造例 226-3 に従い 7-(2-メトキシエトキシ)-4-(5-ニトロチオフエン-2-イルスルファニル)キノリン-6-カルボニトリル (2.2 g) から表記化合物 (0.93 g) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.35 (3H, s), 3.74-3.78 (2H, m), 4.38-4.41 (2H, m), 5.98 (1H, d, J=3.6Hz), 6.37 (2H, t, br s), 6.86 (1H, d, J=4.8Hz), 7.07 (1H, d, J=3.6Hz), 7.61 (1H, s), 8.54 (1H, s), 8.71 (1H, d, J=4.8Hz).

実施例 253

1-{5-[6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-キノリン-4-イルスルファニル]チオフエン-2-イル}-3-(4-フルオロフェニル)ウレア

実施例 252 と同様にして 4-(5-アミノ-チオフエン-2-イルスルファニル)-7-(2-メトキシエトキシ)-キノリン-6-カルボニトリル (30 mg) と 4-フルオロフェニルイソシアネイトより表記化合物 (24 mg) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.36 (3H, s), 3.75-3.78 (2H, m), 4.39-4.43 (2H, m), 6.71 (1H, d, J=3.6Hz), 6.80 (1H, d, J=4.8Hz), 7.12 (2H, t, J=9.2Hz), 7.34 (1H, d, J=4.0Hz), 7.43-7.47 (2H, m), 7.63 (1H, s), 8.62 (1H, s), 8.70 (1H, d, J=4.8Hz), 8.97 (1H, br s), 10.23 (1H, br s).

実施例 254

1-{5-[6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)キノリン-4-イルスルファニル]チオフエン-2-イル}-3-(3-フルオロフェニル)ウレア

実施例 252 と同様にして 4-(5-アミノ-チオフエン-2-イルスルファ

ニル) - 7 - (2-メトキシエトキシ) - キノリン - 6 - カルボニトリル (30 mg) と 3-フルオロフェニルイソシアネイトより、表記化合物 (20 mg) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.36 (3H, s), 3.75-3.78 (2H, m), 4.39-4.43 (2H, m), 6.73(1H, d, J=4.0Hz), 6.81(1H, d, J=4.8Hz), 6.78-6.85(1H, m), 7.15-7.19(1H, m), 7.27-7.32(1H, m), 7.35 (1H, d, J=4.0Hz), 7.40-7.45 (1H, m), 7.63 (1H, s), 8.62 (1H, s), 8.70 (1H, d, J=4.8Hz), 9.18 (1H, br s), 10.30 (1H, br s).

実施例 2 5 5

1 - { 5 - [6 - シアノ - 7 - (2-メトキシエトキシ) キノリン - 4 - イルスルファニル] チオフェン - 2 - イル } - 3 - シクロプロピルウレア

実施例 2 5 2 と同様の手法により、4 - (5-アミノチオフェン - 2 - イルスルファニル) - 7 - (2-メトキシエトキシ) - キノリン - 6 - カルボニトリル (35 mg) とシクロプロピルアミンから表記化合物 (15 mg) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.41-0.46 (2H, m), 0.61-0.68 (2H, m), 2.48-2.55 (1H, m), 3.36 (3H, s), 3.75-3.79 (2H, m), 4.39-4.43 (2H, m), 6.63 (1H, d, J=4.0Hz), 6.77 (1H, d, J=4.8Hz), 6.79-7.84 (1H, m), 7.28 (1H, d, J=4.0Hz), 7.62 (1H, s), 8.60 (1H, s), 8.69 (1H, d, J=4.8Hz), 9.93 (1H, br s).

実施例 2 5 6

1 - { 5 - [6 - シアノ - 7 - (2-メトキシエトキシ) キノリン - 4 - イルスルファニル] チオフェン - 2 - イル } - 3 - (2-フルオロフェニル) ウレア

実施例 2 5 2 と同様にして 4 - (5-アミノチオフェン - 2 - イルスルファニル) - 7 - (2-メトキシエトキシ) キノリン - 6 - カルボニトリル (38 mg) と 2-フルオロフェニル イソシアネートから、表記化合物 (15 mg) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.36 (3H, s), 3.75-3.78 (2H, m), 4.39-4.43

(2H, m), 6.72 (1H, d, J=4.0Hz), 6.80 (1H, d, J=4.8Hz), 7.02 -7.08 (1H, m), 7.12-7.16 (1H, m), 7.21-7.27 (1H, m), 7.36(1H, d, J=4.0Hz), 7.63 (1H, s), 7.99-8.04 (1H, m), 8.62 (1H, s), 8.70 (1H, d, J=4.8Hz), 8.74-8.78(1H, m), 10.45 (1H, brs).

実施例 2 5 7

1 - { 5 - [6 -シアノ-7 - (2-メトキシエトキシ) キノリン-4 -イルスルファニル] チオフェン-2 -イル } - 3 -フェニルウレア

実施例 2 5 2 と同様にして 4 - (5 -アミノチオフェン-2 -イルスルファニル) - 7 - (2 -メトキシエトキシ) キノリン-6 -カルボニトリル (3 8 m g) とフェニル イソシアネートから表記化合物 (1 2 m g) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm) : 3.36 (3H, s), 3.75 -3.78 (2H, m), 4.39-4.43 (2H, m), 6.71 (1H, d, J=4.0Hz), 6.81 (1H, d, J=4.8Hz), 6.97 -7.01 (1H, m), 7.28 (2H, t, J=7.6Hz), 7.34 (1H, d, J=4.0Hz), 7.44 (2H, d, J=7.6Hz), 7.63 (1H, s), 8.62 (1H, s), 8.70 (1H, d, J=4.8Hz), 8.94 (1H, br s), 10.21 (1H, br s).

実施例 2 5 8

1 - { 5 - [6 -シアノ-7 - (2-メトキシエトキシ) キノリン-4 -イルスルファニル] チオフェン-2 -イル } - 3 - (2, 4 -ジフルオロフェニル) ウレア

実施例 2 5 2 と同様の手法により、4 - (5 -アミノチオフェン-2 -イルスルファニル) - 7 - (2 -メトキシエトキシ) キノリン-6 -カルボニトリル (3 0 m g) と 2, 4ジフルオロフェニル イソシアネートから表記化合物 (1 8 m g) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm): 3.35 (3H, s), 3.74 -3.78 (2H, m), 4.39 -4.43 (2H, m), 6.71 (1H, d, J=4.0Hz), 6.80 (1H, d, J=4.8Hz), 7.01 -7.08 (1H, m), 7.29-7.34 (1H, m), 7.35 (1H, d, J=4.0Hz), 7.63 (1H, s), 7.89 -7.97 (1H, m), 8.62 (1H, s), 8.70 (1H, d, J=4.8Hz), 8.73 (1H, br s), 10.44 (1H, br s).

実施例 2 5 9

1 - { 5 - [6 -シアノ-7 - (2-メトキシエトキシ) キノリン-4 -イルス

ルファニル] チオフェン-2-イル} - 3 - (パラートリル) ウレア

実施例 2 5 2 と同様の手法により、4 - (5 - アミノチオフェン-2 - イルスルファニル) - 7 - (2 - メトキシエトキシ) キノリン-6 - カルボニトリル (30 mg) とパラートリル イソシアネートから表記化合物 (28 mg) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm): 2.23 (3H, s), 3.36 (3H, s), 3.75 -3.78 (2H, m), 4.39-4.43 (2H, m), 6.69 (1H, d, J=4.0Hz), 6.80 (1H, d, J=4.8Hz), 7.08 (2H, d, J=8.0Hz), 7.32(2H, d, J=8.0Hz), 7.33 (1H, d, J=4.0Hz), 7.63 (1H, s), 8.61 (1H, s), 8.70 (1H, d, J=4.8Hz), 8.81 (1H, br s), 10.15 (1H, br s).

実施例 2 6 0

1 - { 5 - [6 - シアノ-7 - (2 - メトキシエトキシ) キノリン-4 - イルスルファニル] - チオフェン-2 - イル} - 3 - (3 - シアノフェニル) - ウレア

実施例 2 5 2 と同様の手法により、4 - (5 - アミノチオフェン-2 - イルスルファニル) - 7 - (2 - メトキシエトキシ) キノリン-6 - カルボニトリル (30 mg) と 3 - シアノフェニル イソシアネートから表記化合物 (33 mg) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm): 3.36 (3H, s), 3.75 -3.78 (2H, m), 4.39 -4.43 (2H, m), 6.75 (1H, d, J=4.0Hz), 6.80 (1H, d, J=4.8Hz), 7.36 (1H, d, J=4.0Hz), 7.43-7.52 (2H, m), 7.63 (1H, s), 7.70 -7.73 (1H, m), 7.91 -7.94 (1H, m), 8.62 (1H, s), 8.70 (1H, d, J=4.8Hz), 9.30 (1H, br s), 10.44 (1H, br s).

実施例 2 6 1

1 - { 5 - [6 - シアノ-7 - (2 - メトキシエトキシ) キノリン-4 - イルスルファニル] チオフェン-2 - イル} - 3 - (4 - シアノフェニル) ウレア

実施例 2 5 2 と同様の手法により、4 - (5 - アミノチオフェン-2 - イルスルファニル) - 7 - (2 - メトキシエトキシ) キノリン-6 - カルボニトリル (30 mg) と 4 - シアノフェニル イソシアネートから表記化合物 (28 mg) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm): 3.35 (3H, s), 3.74 -3.78 (2H, m), 4.39 -4.43

(2H, m), 6.76 (1H, d, J=4.0Hz), 6.80 (1H, d, J=4.8Hz), 7.36 (1H, d, J=4.0Hz), 7.61-7.66 (3H, m), 7.71-7.75 (2H, m), 8.62 (1H, s), 8.70 (1H, d, J=4.8Hz), 9.48 (1H, br s), 10.44 (1H, br s).

実施例 2 6 2

N- [4 - (7 - (2 - メトキシエトキシ) - 6 - シアノ - 4 - キノイル) オキシフェニル (- N' - (4 - シクロプロピル) ウレア

実施例 2 4 9 - 4 と同様の手法により、7 - (2 - メトキシエトキシ) - 6 - シアノ - 4 - (4 - アミノ - 3 - クロロフェノキシ) キノリン (3 8 0 m g) から表記化合物 (2 2 0 m g) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm): 0.38-0.44 (2H, m), 0.63-0.69 (2H, m), 2.53-2.60 (1H, m), 3.36 (3H, s), 3.76 -3.79 (2H, m), 4.40 -4.43 (2H, m), 6.58 (1H, d, J=5.2Hz), 7.19 (1H, d, J=2.8Hz), 7.25 (1H, dd, J=2.8, J=8.8Hz), 7.50 (1H, d, J=2.8Hz), 7.63 (1H, s), 7.98 (1H, s), 8.28 (1H, d, J=8.8Hz), 8.73 (1H, d, J=5.2Hz), 8.74 (1 H, s).

製造例 2 6 2 - 1

7 - (2 - メトキシエトキシ) - 6 - シアノ - 4 - (4 - アミノ - 3 - クロロフェノキシ) キノリン

公知の方法で得られる 4 - クロロ - 7 - メトキシエトキシ - 6 - シアノキノリン (8 0 0 m g) から、製造例 3 9 5 - 1 と同様の手法により表記化合物 (3 8 0 m g) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm): 3.36 (3H, s), 3.75 -3.78 (2H, m), 4.39 -4.41 (2H, m), 5.46 (2H, br s), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 6.89 (1H, d, J=8.8Hz), 7.01 (1H, dd, J= 2.8, 8.8Hz), 7.24 (1H, d, J=2.8Hz), 7.60 (1H, s), 8.70 (1H, d, J=5.2Hz), 8.71 (1H, s).

実施例 2 6 3

(4 - { 4 - [3 - (4 - フルオロフェニル) ウレイド] フェノキシ } - 7 - メトキシキノリン - 6 - イル) カルバミック アシッド ベンジル エステル

実施例 1 0 と同様にして [4 - (4 - アミノフェノキシ) - 7 - メトキシキノリン - 6 - イル] - カルバミック アシッド ベンジル エステル (3 3 0

mg)、4-フルオロフェニルイソシアネイトより、表記化合物(380mg)を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ(ppm): 3.97 (3H, s), 5.19 (2H, s), 6.42 (1H, d, J=5.2Hz), 7.11 (2H, t, J=8.8Hz), 7.19 (2H, d, J=8.8Hz), 7.29 -7.49 (8H, m), 7.57 (2H, d, J=8.8Hz), 8.49 (1H, d, J=5.2Hz), 8.67 (1H, s), 8.80 (1H, br s), 8.87 (1H, br s), 8.98 (1H, s).

中間体は以下のように合成した。

製造例 263-1

(7-メトキシ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-6-イル) カルバミック アシッド ベンジル エステル

7-メトキシ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-6-カルボキシリック アシッド (2.58g) を N, N-ジメチルホルムアミド (50ml) に溶解し、ベンジルアルコール (3.29ml)、ジフェニルホスホリルアジド (2.51ml) およびトリエチルアミン (1.63ml) を加え、95℃で5時間加熱撹拌した。反応液を飽和食塩水に注ぎエチル アセテイトで抽出し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。得られた残さを NH シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、溶媒 (エチル アセテイト-メタノール=5-1) で溶出し、表記化合物 (2.03g) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ(ppm): 3.85 (3H, s), 5.14 (2H, s), 5.93 (1H, d, J=7.2Hz), 7.07 (1H, s), 7.39 -7.43 (5H, m), 7.74 -7.81 (1H, m), 8.30 (1H, br s), 8.75 (1H, s), 11.97 (1H, br s).

製造例 263-2

(4-クロロ-7-メトキシキノリン-6-イル) カルバミック アシッド ベンジル エステル

(7-メトキシ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-6-イル) カルバミック アシッド ベンジル エステル (2g) を塩化チオニル (20ml) と N, N-ジメチルホルムアミド (0.5ml) の混液に加えて2時間加熱還流した。反応終了後塩化チオニルを留去し、さらにトルエンを加えて濃縮する作業を3回繰り返して記化合物 (2.4g) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 3.98 (3H, s), 5.22 (2H, s), 7.26 -7.49 (6H, m), 7.55 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 8.63 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 8.65 (1H, s), 9.12 (1H, br s).

製造例 2 6 3 - 3

[4 - (4 - アミノフェノキシ) - 7 - メトキシキノリン - 6 - イル] カルバミック アシッド ベンジル エステル

製造例 7 と同様にして (4 - クロロ - 7 - メトキシキノリン - 6 - イル) カルバミック アシッド ベンジル エステル (2.4 g) と 4 - ニトロフェノール (2.07 g) から 4 - フェノキシキノリン体 (465 mg) を得た。この 4 - フェノキシキノリン体 (450 mg) を製造例 8 と同様にして還元し、表記化合物 (330 mg) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 3.96 (3H, s), 5.15 (2H, br s), 5.18 (2H, s), 6.34 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 6.65 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 6.90 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.29-7.46 (6H, m), 8.45 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 8.65 (1H, s), 8.95 (1H, s).

実施例 2 6 4

1 - [4 - (6 - アミノ - 7 - メトキシキノリン - 4 - イロキシ) フェニル] - 3 - (4 - フルオロフェニル) ウレア

(4 - {4 - [3 - (4 - フルオロフェニル) ウレイド] フェノキシ} - 7 - メトキシキノリン - 6 - イル) カルバミック アシッド ベンジル エステル (100 mg) をテトラヒドロフラン (10 ml) - メタノール (10 ml) の混液に溶解し、10%パラジウム-カーボン (10 mg) を加え 1 気圧水素ガス雰囲気下室温にて 7 時間攪拌した。反応液をセライト濾過し、濾液を濃縮して、表記化合物 (60 mg) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 3.94 (3H, s), 5.44 (2H, s), 6.34 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 7.07-7.15 (4H, m), 7.23 (1H, s), 7.23 (1H, s), 7.43 -7.48 (2H, m), 7.53 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.25 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 8.83 (1H, br s), 8.87 (1H, br s).

実施例 2 6 5

N - (4 - {4 - [3 - (4 - フルオロフェニル) ウレイド] フェノキシ} - 7 -

ーメトキシキノリンー6ーイル) アセタミド

1- [4- (6-アミノー7-メトキシキノリンー4-イロキシ) フェノキシ]ー3- (4-フルオロフェニル) ウレア (50 mg) をピリジン (5 ml) に溶解し、無水酢酸 (0.5 ml) を加え12時間室温で放置した。反応液を飽和食塩水に注ぎエチル アセテイトで抽出し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥して濃縮し、表記化合物 (50 mg) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 2.17 (3H, s), 4.01 (3H, s), 6.41 (1H, d, J=5.6Hz), 7.11 (2H, t, J=8.8Hz), 7.18 (2H, d, J=8.8Hz), 7.42-7.49 (3H, m), 7.57 (2H, d, J=8.8Hz), 8.49 (1H, d, J=5.6Hz), 8.78 (1H, br s), 8.85 (1H, br s), 8.98 (1H, s), 9.45 (1H, s).

実施例 266N- (4- {4- [3- (4-フルオロフェニル) ウレイド] フェノキシ}ー7-メトキシキノリンー6-イル) メタンスルホンアミド

1- [4- (6-アミノー7-メトキシキノリンー4-イロキシ) フェノキシ]ー3- (4-フルオロフェニル) ウレア (50 mg) をテトラヒドロフラン (3 ml) に溶解し、トリエチルアミン (0.3 ml) およびメタンスルフォニルクロリド (14 μl) を加え室温で1時間攪拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎエチル アセテイトで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗い硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層を濃縮し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付して溶媒 (エチル アセテイトーメタノール=5-1) で溶出し、表記化合物 (13 mg) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.05 (3H, s), 3.98 (3H, s), 6.43 (1H, d, J=5.2Hz), 7.11 (2H, t, J=8.8Hz), 7.19 (2H, d, J=8.8Hz), 7.43-7.48 (3H, m), 7.57 (2H, d, J=8.8Hz), 8.12 (1H, s), 8.53 (1H, d, J=5.2Hz), 8.76 (1H, br s), 8.84 (1H, br s), 9.31 (1H, br).

実施例 267(4- {3-フルオロー4- [3- (4-フルオロフェニル) ウレイド] フェノキシ}ー7-メトキシキノリンー6-イル) カルバミック アシッド ベンジル エステル

実施例 10と同様にして[4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-7-メトキシキノリン-6-イル]カルバミック アシッド ベンジル エステル(166mg)と4-フルオロフェニルイソシアネイトから表記化合物(180mg)を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ(ppm): 3.97 (3H, s), 5.18 (2H, s), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 7.05-7.09 (1H, m), 7.12 (2H, t, J=8.8Hz), 7.29-7.41 (4H, m), 7.42-7.49 (5H, m), 8.20 (1H, t, J=8.8Hz), 8.52 (1H, d, J=5.2Hz), 8.62-8.64 (1H, m), 8.65 (1H, s), 8.99 (1H, s), 9.12 (1H, br s).

中間体は以下のようにして合成した。

製造例 267-1

[4-(3-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)-7-メトキシキノリン-6-イル]カルバミック アシッド ベンジル エステル

(4-クロロ-7-メトキシキノリン-6-イル)カルバミック アシッド ベンジル エステル(1.58g)を1-メチル-2-ピロリドン(5ml)に加え、3-フルオロ-4-ニトロフェノール(0.87g)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(1.2ml)を加え130℃で6時間加熱攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、エチル アセテイトで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗った後硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層を濃縮し、得られた残さをNHシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付して溶媒(エチルアセテイト)で溶出し、表記化合物(188mg)を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ(ppm): 3.98 (3H, s), 5.16 (2H, s), 6.96 (1H, d, J=5.2Hz), 7.16-7.21 (1H, m), 7.28-7.43 (5H, m), 7.50 (1H, s), 7.53-7.58 (1H, m), 8.26 (1H, t, J=8.8Hz), 8.51 (1H, s), 8.66 (1H, d, J=5.2Hz), 9.04 (1H, br s).

製造例 267-2

[4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-7-メトキシキノリン-6-イル]カルバミック アシッド ベンジル エステル

製造例 10と同様の手法により、[4-(3-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)-7-メトキシキノリン-6-イル]カルバミック アシッド ベンジル エ

ステル (188 mg) をエタノール、水の混液中、鉄および塩化アンモニウムを用いて還元し、表記化合物 (170 mg) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.96 (3H, s), 5.18 (4H, br s), 6.40 (1H, d, J=5.2Hz), 6.79-6.86 (2H, m), 7.04 (1H, dd, J=2.4Hz, J=12Hz), 7.29-7.46 (6H, m), 8.47 (1H, d, J=5.2Hz), 8.63 (1H, s), 8.95 (1H, br s).

実施例 268

1-[4-(6-アミノ-7-メトキシキノリン-4-イロキシ)-2-フルオロフェニル]-3-(4-フルオロフェニル)ウレア

実施例 264 と同様にして (4-{3-フルオロ-4-[3-(4-フルオロフェニル)ウレイド]フェノキシ}-7-メトキシキノリン-6-イル)カルバミックアシッドベンジルエステル (180 mg) から表記化合物 (125 mg) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.94 (3H, s), 5.45 (2H, br s), 6.45 (1H, d, J=5.2Hz), 6.96-7.01 (1H, m), 7.12 (2H, t, J=8.8Hz), 7.17-7.26 (3H, m), 7.42-7.48 (2H, m), 8.13 (1H, t, J=9.2Hz), 8.29 (1H, d, J=5.2Hz), 8.58 (1H, br s), 9.10 (1H, br s).

実施例 269

N-(4-{3-フルオロ-4-[3-(4-フルオロフェニル)ウレイド]フェノキシ}-7-メトキシキノリン-6-イル)アセタミド

実施例 265 と同様の手法により、1-[4-(6-アミノ-7-メトキシキノリン-4-イロキシ)-2-フルオロフェニル]-3-(4-フルオロフェニル)ウレア (60 mg) から表記化合物 (50 mg) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 2.16 (3H, s), 4.01 (3H, s), 6.50 (1H, d, J=5.2Hz), 7.05-7.09 (1H, m), 7.12 (2H, t, J=8.8Hz), 7.33 (1H, dd, J=2.8Hz, J=12Hz), 7.43-7.49 (3H, m), 8.16-8.23 (1H, m), 8.52 (1H, d, J=5.2Hz), 8.62 (1H, br s), 8.96 (1H, br s), 9.12 (1H, br s), 9.45 (1H, br s).

実施例 270

{4-[3-フルオロ-4-(3-(チアゾール-2-イル)ウレイド)フェノキシ]-7-メトキシキノリン-6-イル}カルバミックアシッドベンジルエ

ステル

実施例 2 2 4 と同様にして [4 - (4 - アミノ - 3 - フルオロフェノキシ) - 7 - メトキシキノリン - 6 - イル] カルバミック アシッド ベンジル エステル (1 0 0 m g) とチアゾール - 2 - イル - カルバミック アシッド フェニル エステル (7 9 m g) をジメチルスルフォキシド (1 m l) 中 8 0 °C で加熱し、表記化合物 (3 8 m g) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm): 3.97 (3H, s), 5.19 (2H, s), 6.53 (1H, d, J=5.2Hz), 7.09-7.13 (1H, m), 7.14 (1H, d, J=3.6Hz), 7.29 -7.41 (5H, m), 7.42-7.46 (3H, m), 8.20 (1H, t, J=9 .2Hz), 8.53 (1H, d, J=5.2Hz), 8.65 (1H, s), 9.00 (1H, br s), 9.04 (1H, br) , 10.83(1H, brs) .

実施例 2 7 1

1 - [4 - (6 - アミノ - 7 - メトキシキノリン - 4 - イロキシ) - 2 - フルオロフェニル] - 3 - (チアゾール - 2 - イル) ウレア

{4 - [3 - フルオロ - 4 - (3 - (チアゾール - 2 - イル) ウレイド) フェノキシ] - 7 - メトキシキノリン - 6 - イル}カルバミック アシッド ベンジル エステル (1 0 0 m g) をトリフルオロ酢酸 (3 m l) とチオアニソール (0 . 1 m l) の混液に加え、6 0 °C で 2 時間加熱攪拌した。溶媒を留去し、残さを N H シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付して溶媒 (エチル アセテイト - メタノール = 1 0 - 1) で溶出し、表記化合物 (2 3 m g) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm): 3.94 (3H, s), 5.47 (2H, br s), 6.48 (1H, d, J=5.2Hz), 6.99 -7.03 (1H, m), 7.13 (1H, d, J=3.6Hz), 7.17 (1H, s), 7.23-7.31 (2H, m), 7.38 (1H, d, J=3.6Hz), 8.13 (1H, t, J=8.8Hz), 8.29 (1H, d, J=5.2Hz), 8.97 (1H, br), 10.80 (1H, br).

実施例 2 7 2

N - {4 - [3 - フルオロ - 4 - (3 - (チアゾール - 2 - イル) ウレイド) フェノキシ] - 7 - メトキシキノリン - 6 - イル} アセタミド

実施例 2 6 5 と同様にして 1 - [4 - (6 - アミノ - 7 - メトキシキノリン - 4 - イロキシ) - 2 - フルオロフェニル] - 3 - (チアゾール - 2 - イル) ウレア (1 5 m g) から、表記化合物 (4 m g) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 2.15 (3H, s), 4.02 (3H, s), 6.53 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 7.07-7.12 (1H, m), 7.12 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 7.34 -7.41 (2H, m), 7.45 (1H, s), 8.19 (1H, t, $J=9.2\text{Hz}$), 8.53 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 8.95 -8.98 (1H, m), 9.07 (1H, br), 9.45 (1H, br s).

実施例 2 7 3

N - { 4 - [3 - フルオロ - 4 - (3 - (チアゾール - 2 - イル) ウレイド) フェノキシ] - 7 - メトキシキノリン - 6 - イル } メタン sulfon アミド

実施例 2 6 6 と同様にして 1 - [4 - (6 - アミノ - 7 - メトキシキノリン - 4 - イロキシ) - 2 - フルオロフェニル] - 3 - (チアゾール - 2 - イル) ウレア (5 0 m g) から、表記化合物 (5 m g) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 3.06 (3H, s), 4.00 (3H, s), 6.55 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 7.09-7.16 (2H, m), 7.25 -7.35 (1H, m), 7.39 (1H, d, $J=3.2\text{Hz}$), 7.49 (1H, s), 8.10 (1H, s), 8.21 (1H, t, $J=9.2\text{Hz}$), 8.57 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 9.02 (1H, br s), 9.32 (1H, br s), 10.78 (1H, br s).

実施例 2 7 4

{ 4 - [4 - (シクロプロピルウレイド) - 3 - フルオロフェノキシ] - 7 - メトキシキノリン - 6 - イル } カルバミック アシッド ベンジル エステル

実施例 2 2 4 と同様にして [4 - (4 - アミノ - 3 - フルオロフェノキシ) - 7 - メトキシキノリン - 6 - イル] カルバミック アシッド ベンジル エステル (1 0 0 m g) とシクロプロピル - カルバミック アシッド フェニル エステル (6 4 m g) をジメチルスルフォキシド (0 . 7 m l) 中、8 5 °C で 5 時間 4 0 分加熱攪拌し、表記化合物 (1 1 m g) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 0.37-0.41 (2H, m), 0.60-0.65 (2H, m), 2.50-2.56 (1H, m), 3.95 (3H, s), 5.16 (2H, s), 6.46 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 6.77-6.80 (1H, m), 6.99-7.03 (1H, m), 7.23 -7.45 (7H, m), 8.16 (1H, t, $J=9.2\text{Hz}$), 8.19 (1H, s), 8.49 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 8.63 (1H, s), 8. 97 (1H, s).

実施例 2 7 5

N - { 4 - [4 - (シクロプロピルウレイド) 3 - フルオロフェノキシ] - 7 - メトキシキノリン - 6 - イル } アセタミド

実施例 2 6 4 と同様にして {4-[4-(シクロプロピルウレイド)-3-フルオロフェノキシ]-7-メトキシキノリン-6-イル}カルバミック アシッド ベンジル エステル (11 mg) をトリフルオロ酢酸 (3 ml) とチオアニソール (0.5 ml) の混液で 60℃加熱攪拌し脱ベンジル化した。得られたアミノ体を実施例 2 6 5 と同様にアセチル化し、表記化合物 (2 mg) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.36-0.40 (2H, m), 0.58-0.63 (2H, m), 2.14 (3H, s), 2.46-2.55 (1H, m), 3.99 (3H, s), 6.44 (1H, d, J=5.2Hz), 6.77 (1H, d, J=2.8Hz), 6.97-7.01 (1H, m), 7.23 (1H, dd, J=2.8Hz, J=11.6Hz), 7.41 (1H, s), 8.15 (1H, t, J=8.8Hz), 8.17 (1H, br s), 8.48 (1H, d, J=5.2Hz), 8.93 (1H, s), 9.42 (1H, s).

実施例 2 7 6

4-[4-(シクロプロピルウレイド)-2-メチルフェノキシ]-7-メトキシキノリン-6-カルボキシリック アシッド アミド

実施例 1 1 と同様にして [4-(6-カルバモイル-7-メトキシキノリン-4-イロキシ)-3-メチルフェニル]カルバミック アシッド フェニル エステル (100 mg) とシクロプロピルアミンから表記化合物 (61 mg) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.37-0.41 (2H, m), 0.59-0.65 (2H, m), 2.04 (3H, s), 2.49-2.55 (1H, m), 4.01 (3H, s), 6.26 (1H, d, J=5.2Hz), 6.41-6.47 (1H, m), 7.05 (1H, d, J=8.8Hz), 7.35 (1H, dd, J=2.4Hz, J=8.8Hz), 7.42 (1H, d, J=2.4Hz), 7.48 (1H, s), 7.71 (1H, br s), 7.84 (1H, br s), 8.27-8.42 (1H, m), 8.59 (1H, d, J=5.2Hz), 8.69 (1H, s).

中間体は以下のようにして合成した。

製造例 2 7 6-1

4-(4-アミノ-2-メチルフェノキシ)-7-メトキシキノリン-6-カルボキシリック アシッド アミド

製造例 4 5 8-1 と同様にして 4-クロロ-7-メトキシキノリン-6-カルボキシリック アシッド アミド (1 g) と 4-アミノ-2-メチルフェノール

から表記化合物 (430 mg) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 1.93 (3H, s), 4.01 (3H, s), 5.06 -5.09 (2H, m), 6.27 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 6.49 (1H, dd, $J=2.8\text{Hz}$, $J=8.4\text{Hz}$), 6.54 (1H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 6.84 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.47 (1H, s), 7.71 (1H, br s), 7.83 (1H, br s), 8.59 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 8.69 (1H, s).

製造例 276-2

[4-(6-カルバモイル-7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)-3-メチルフェニル]カルバミックアシッドフェニルエステル

製造例 17と同様にして4-(4-アミノ-2-メチルフェノキシ)-7-メトキシキノリン-6-カルボキシリックアシッドアミド(330 mg)とクロル炭酸フェニルから表記化合物(112 mg)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 2.08 (3H, s), 4.02 (3H, s), 6.30 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 7.19-7.55 (9H, m), 7.73 (1H, br s), 7.85 (1H, br s), 8.62 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 8.71 (1H, s), 10.33 (1H, br s).

実施例 277

1-(3-フルオロフェニル)-3-[4-(6-(ピリジン-2-イル)-7-H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ)フェニル]ウレア

実施例 10と同様の手法により、4-(6-(ピリジン-2-イル)-7-H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ)フェニルアミン(90 mg)と3-フルオロフェニルイソシアネイトから表記化合物(118 mg)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 6.74-6.80 (1H, m), 7.11-7.15 (1H, m), 7.20 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.23 (1H, s), 7.29 (1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7.34-7.38 (1H, m), 7.46-7.51 (1H, d, m), 7.52 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.87-7.92 (1H, m), 8.08 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 8.31 (1H, s), 8.63-8.66 (1H, m), 8.82 (1H, br s), 8.93 (1H, br s), 12.78 (1H, br s).

中間体は、以下のように合成した。

製造例 277-1

4-(4-ニトロフェノキシ)-6-(ピリジン-2-イル)-7-H-ピロロ

[2 , 3 - d] ピリミジン

製造例 7 と同様に、4 - クロロ - 6 - (ピリジン - 2 - イル) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン (0 . 8 g) とニトロフェノール (1 . 4 5 g) から表記化合物 (1 . 0 g) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO - d₆) δ (ppm): 7.33 (1H, s), 7.37 (1H, dd, J=4.8Hz, J=7.2Hz), 7.59 (2H, d, J=9.2Hz), 7.88 - 7.94 (1H, m), 8.12 (1H, d, J=7.2Hz), 8.33 (2H, d, J=9.2Hz), 8.38 (1H, s), 8.66 (1H, d, J=4.8Hz) , 12.92 (1H, br s).

製造例 2 7 7 - 24 - (6 - (ピリジン - 2 - イル) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イロキシ) フェニルアミン

製造例 8 と同様に、4 - (4 - ニトロフェノキシ) - 6 - (ピリジン - 2 - イル) - 7 - H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン (1 . 0 g) から、表記化合物 (0 . 4 g) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO - d₆) δ (ppm): 5.06 (2H, br s), 6.60 (2H, d, J=8.8Hz), 6.90 (2H, d, J=8.8Hz), 7.07 (1H, s), 7.32 - 7.36 (1H, m), 7.86 - 7.91 (1H, m), 8.03 (1H, d, J= 8.0Hz), 8.29 (1H, s), 8.64 (1H, d, J=4Hz), 12.71 (1H, br s).

実施例 2 7 81 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - [4 - (6 - (ピリジン - 2 - イル) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イロキシ) フェニル] ウレア

実施例 1 0 と同様に、4 - (6 - (ピリジン - 2 - イル) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イロキシ) フェニルアミン (1 0 0 m g) と 4 - フルオロフェニル イソシアネイトから表記化合物 (1 2 0 m g) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO - d₆) δ (ppm): 7.11 (2H, t, J=8.8Hz), 7.19 (2H, d, J=8.8Hz), 7.22 (1H, s), 7.35 (1H, dd, J=7.2Hz, J=7.6Hz), 7.43 - 7.48 (2H, m), 7.51 (2H, d, J=8.8Hz), 7.87 - 7.92 (1H, m), 8.08 (1H, d, J=8.0Hz), 8.32 (1H, s), 8.64 - 8.66 (1H, m), 8.73 (1H, br s), 8.75 (1H, br s), 12.78 (1H, br s).

実施例 2 7 9

1 - [4 - (6 - (ピリジン-2-イル) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン-4-イロキシ) - フェニル] - 3 - (チアゾール-2-イル) ウレア

実施例 2 2 4 と同様にして 4 - (6 - (ピリジン-2-イル) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン-4-イロキシ) フェニルアミン (1 0 0 m g) と (チアゾール-2-イル) カルバミック アシッド フェニル エステル (1 1 6 m g) をジメチルスルフォキシド (2 . 5 m l) 中、8 0 °C で 1 時間加熱攪拌し、表記化合物 (1 1 0 m g) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm) : 7.10 (1H, d, J=3.6Hz), 7.23 (2H, d, J=8.8Hz), 7.24 (1H, s), 7.34 -7.40 (2H, m), 7.55 (2H, d, J=8.8Hz), 7.87 -7.93 (1H, m), 8.09 (1H, d, J=8.0Hz), 8.32 (1H, s), 8.63 -8.67 (1H, m), 9.06 (1H, br s), 12.79 (1H, br s).

実施例 2 8 0

1 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - [2 - フルオロ - 4 - (6 - (ピリジン-2-イル) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン-4-イロキシ) - フェニル] - ウレア

実施例 1 0 と同様の手法により、2 - フルオロ - 4 - (6 - (ピリジン-2-イル) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン-4-イロキシ) フェニルアミン (1 0 0 m g) と 4 - フルオロフェニル イソシアネイトから表記化合物 (1 1 0 m g) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm): 7.07-7.16 (3H, m), 7.28 (1H, s), 7.33 -7.38 (2H, m), 7.42-7.48 (2H, m), 7.87-7.93 (1H, m), 8.08-8.14 (2H, m), 8.33 (1H, s), 8.53-8.56 (1H, m), 8.64-8.66 (1H, m), 9.08 (1H, br s), 12.83 (1H, br s).

中間体は、以下のように合成した。

製造例 2 8 0 - 1

4 - (3 - フルオロ - 4 - ニトロフェノキシ) - 6 - (ピリジン-2-イル) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン

製造例 7 と同様にして WO 9 7 0 2 2 6 6 , P C T / E P 9 6 / 0 2 7 2 8 に記載の 4 - クロロ - 6 - (ピリジン-2-イル) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン (0 . 7 g) とフルオロニトロフェノール (0 . 9 5 g) から表記化

合物 (0.75 g) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 7.34-7.45 (3H, m), 7.74 (1H, dd, $J=2.4\text{Hz}$, $J=12.4\text{Hz}$), 7.89-7.94 (1H, m), 8.12 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 8.28 (1H, t, $J=8.8\text{Hz}$), 8.41 (1H, s), 8.65-8.68 (1H, m), 12.96 (1H, br s).

製造例 280-2

2-フルオロ-4-(6-(ピリジン-2-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イロキシ)フェニルアミン

製造例 8 と同様の手法により 4-(3-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)-6-(ピリジン-2-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン (750 mg) から表記化合物 (450 mg) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 5.10 (2H, br s), 6.79-6.83 (2H, m), 7.01-7.05 (1H, m), 7.16 (1H, s), 7.32-7.38 (1H, m), 7.86-7.92 (1H, m), 8.06 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 8.31 (1H, s), 8.64 (1H, d, $J=4.4\text{Hz}$), 12.75 (1H, br s).

実施例 281

1-(3-フルオロフェニル)-3-[2-フルオロ-4-(6-(ピリジン-2-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イロキシ)フェニル]ウレア

実施例 10 と同様にして 2-フルオロ-4-(6-(ピリジン-2-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イロキシ)フェニルアミン (100 mg) と 3-フルオロフェニル イソシアネイトから、表記化合物 (30 mg) を固体とて得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 6.76-6.83 (1H, m), 7.11 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.27-7.39 (4H, m), 7.48-7.53 (1H, m), 7.87-7.94 (1H, m), 8.11 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.34 (1H, s), 8.61-8.65 (1H, m), 8.66 (1H, br d, $J=4.0\text{Hz}$), 9.27 (1H, br s), 12.83 (1H, br s).

実施例 282

1-[2-フルオロ-4-(6-(ピリジン-2-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イロキシ)フェニル]-3-(チアゾール-2-イル)ウレア

実施例 2 2 4 と同様の手法により、2-フルオロ-4-(6-(ピリジン-2-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イロキシ)フェニルアミン(100 mg)と(チアゾール-2-イル)カルバミック アシッド フェニル エステル(109 mg)から表記化合物(100 mg)を固体として得た。
¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ(ppm): 7.07-7.17 (2H, m), 7.29 (1H, s), 7.35-7.44 (3H, m), 7.87-7.95 (1H, m), 8.08-8.15 (2H, m), 8.34 (1H, s), 8.66 (1H, br d, J=4.0Hz), 8.99 (1H, br), 10.81(1H, brs), 12.83(1H, brs).

実施例 2 8 3

1-シクロプロピル-3-[2-フルオロ-4-(6-(ピリジン-2-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イロキシ)フェニル]ウレア

実施例 2 2 4 と同様に 2-フルオロ-4-(6-(ピリジン-2-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イロキシ)フェニルアミン(75 mg)とシクロプロピルカルバミック アシッド フェニル エステル(66 mg)から、表記化合物(15 mg)を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ(ppm): 0.37-0.42 (2H, m), 0.60-0.66 (2H, m), 2.49-2.57 (1H, m), 6.76 (1H, d, J=2.4Hz), 7.01-7.05 (1H, m), 7.24-7.29 (2H, m), 7.33-7.37 (1H, m), 7.86-7.92 (1H, m), 8.05-8.12 (2H, m), 8.13-8.16 (1H, m), 8.32 (1H, s), 8.62-8.66 (1H, m), 12.79 (1H, br s).

実施例 2 8 4

7-((2R)-2-ヒドロキシ-3-(ピロリジン-1-イル)プロボキシ)-4-(1H-インドール-5-イロキシ)キノリン-6-カルボニトリル

実施例 4 5 4 と同様に 4-(1H-インドール-5-イロキシ)-(2R)-7-オキシラニルメトキシキノリン-6-カルボニトリル(0.73 g)から表記化合物(0.56 g)を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ(ppm): 2.61-2.72 (4H, m), 2.44-2.58 (6H, m), 2.68-2.73 (1H, m), 3.99-4.06 (1H, m), 4.20 (1H, dd, J=6.0Hz, J=10.4Hz), 4.29 (1H, dd, J=3.6Hz, J=10.4Hz), 5.02 (1H, br s), 6.42 (1H, d, J=5.2Hz), 6.44-6.48 (1H, m), 6.99 (1H, dd, J=1.6Hz, J=8.4Hz), 7.43-7.47 (2H, m), 7.51 (1H, d, J=8.4Hz), 7.59 (1H, s), 8.65 (1H, d, J=5.2Hz), 8.77 (1H, s).

中間体は以下のようにして合成した。

製造例 284-1

4- (1H-インドール-5-イロキシ) - (2R) - 7-オキシラニルメトキシキノリン-6-カルボニトリル

(2R) - オキシラン-2-イルメチル 4-メチル-1-ベンゼンスルフォネートを用い、実施例7と同様の手法により、4- (1H-インドール-5-イロキシ) - 7-ヒドロキシキノリン-6-カルボニトリル (1 g) から表記化合物 (0.73 g) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 2.82 (1H, dd, J=2.4Hz, J=4.8Hz), 2.91 (1H, t, J=4.8Hz), 3.44-3.49 (1H, m), 4.17 (1H, dd, J=6.4Hz, J=11.6Hz), 4.71 (1H, dd, J=2.4Hz, J=11.6Hz), 6.44 (1H, d, J=5.2Hz), 6.46-6.48 (1H, m), 6.99 (1H, dd, J=2.4Hz, J=8.8Hz), 7.44-7.46 (2H, m), 7.52 (1H, d, J=8.8Hz), 7.62 (1H, s), 8.67 (1H, d, J=5.2Hz), 8.82 (1H, s), 11.31 (1H, br s).

実施例 285

5- [6-シアノ-7- ((2R) - 2-ヒドロキシ-3- (ピロリジン-1-イル) プロポキシ) キノリン-4-イロキシ] インドール-1-カルボキシリックアシッド シクロプロピルアミド

7- ((2R) - 2-ヒドロキシ-3- (ピロリジン-1-イル) プロポキシ) - 4- (1H-インドール-5-イロキシ) キノリン-6-カルボニトリル (0.56 g) をトリエチルシリルクロリドとイミダゾールを用いてシリルエーテル化し、目的物を0.48 g得た。実施例310と同様の手法により、トリエチルシリルエーテル体 (0.2 g) からアミド体を得、酢酸、テトラヒドロフラン、水の混合液中 50 °C で脱保護し表記化合物 (35 mg) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.58-0.63 (2H, m), 0.71-0.76 (2H, m), 1.84-1.94 (2H, m), 1.98-2.06 (2H, m), 2.73-2.79 (1H, m), 3.07-3.16 (2H, m), 3.33-3.38 (2H, m), 3.57-3.64 (2H, m), 4.28-4.36 (3H, m), 6.55 (1H, d, J=5.6Hz), 6.70 (1H, d, J=3.6Hz), 7.19 (1H, dd, J=2.4Hz, J=8.8Hz), 7.53 (1H, d, J=2.4Hz), 7.66 (1H, s), 7.88 (1H, d, J=3.6Hz), 8.32 (1H, d, J=2.8Hz), 8.35 (1H, d, J=8.8Hz), 8.74 (1H, d, J=5.6Hz), 8.87 (1H, s).

実施例 2 8 6

5 - [6 - シアノ - 7 - (3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロボキシ) キノリン - 4 - イロキシ] インドール - 1 - カルボキシリック アシッド シクロプロピルアミド

実施例 3 1 0 と同様にして 4 - (1 H - インドール - 5 - イロキシ) - 7 - (3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロボキシ) キノリン - 6 - カルボニトリル (1 5 0 m g) から表記化合物 (3 5 m g) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm): 0.59-0.64 (2H, m), 0.71-0.76 (2H, m), 1.64-1.72 (4H, m), 1.95-2.03 (2H, m), 2.38-2.48 (4H, m), 2.59 (2H, d, J=6.8Hz), 2.74-2.81 (1H, m), 4.33 (2H, d, J=6.4Hz), 6.47 (1H, d, J=5.2Hz), 6.68 (1H, d, J=3.6Hz), 7.19 (1H, dd, J=2.4Hz, 8.8Hz), 7.52 (1H, d, J=2.4Hz), 7.58 (1H, s), 7.90 (1H, d, J=3.6Hz), 8.23 (1H, d, J=2.8Hz), 8.35 (1H, d, J=8.8Hz), 8.68 (1H, d, J=5.2Hz), 8.79 (1H, s).

実施例 2 8 7

5 - [6 - シアノ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) キノリン - 4 - イロキシ] インドール - 1 - カルボキシリック アシッド シクロプロピルアミド

実施例 3 1 0 と同様に、 4 - (1 H - インドール - 5 - イロキシ) - 7 - (2 - メトキシエトキシ) キノリン - 6 - カルボニトリル (4 5 0 m g) から表記化合物 (2 1 0 m g) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm): 0.59-0.65 (2H, m), 0.71-0.77 (2H, m), 2.74-2.82 (1H, m), 3.76-3.80 (2H, m), 0.59-0.65 (2H, m), 4.39-4.43 (2H, m), 6.47 (1H, d, J=5.2Hz), 6.68 (1H, d, J=3.6Hz), 7.19 (1H, dd, J=2.4Hz, J=8.8Hz), 7.52 (1H, d, J=2.4Hz), 7.62 (1H, s), 7.90 (1H, d, J=3.6Hz), 8.30 (1H, d, J=2.8Hz), 8.35 (1H, d, J=8.8Hz), 8.68 (1H, d, J=5.2Hz), 8.79 (1H, s).

中間体は、以下のように合成した。

製造例 2 8 7 - 1

4 - (1 H - インドール - 5 - イロキシ) - 7 - (2 - メトキシエトキシ) キノリン - 6 - カルボニトリル

実施例 3 0 9 と同様にして 4 - クロロ - 7 - メトキシエトキシ - 6 - シアノキ

ノリン (1.0 g) と 5-ヒドロキシインドールから表記化合物 (0.8 g) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 3.37 (3H, s), 3.76-3.79 (2H, m), 4.39-4.43 (2H, m), 6.43 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 6.45-6.49 (1H, m), 6.99 (1H, dd, $J=2.4\text{Hz}$, $J=8.8\text{Hz}$), 7.43-7.47 (2H, m), 7.52 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.61 (1H, s), 8.66 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 8.79 (1H, s), 11.31 (1H, br s).

実施例 288

4-(1H-インドール-5-イロキシ)-7-(3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ)キノリン-6-カルボニトリル

実施例 7 と同様にして 4-(1H-インドール-5-イロキシ)-7-ヒドロキシキノリン-6-カルボニトリル (1.98 g) と 1-(3-クロロプロピル)ピロリジンの塩酸塩から 表記化合物 (1.27 g) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 1.64-1.72 (4H, m), 1.95-2.03 (2H, m), 2.42-2.48 (4H, m), 2.59 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 4.32 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 6.43 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 6.46-6.48 (1H, m), 6.99 (1H, dd, $J=2.4\text{Hz}$, $J=8.8\text{Hz}$), 7.43-7.47 (2H, m), 7.51 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.57 (1H, s), 8.66 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 8.78 (1H, s), 11.30 (1H, br s).

実施例 289

5-[6-シアノ-7-(3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ)キノリン-4-イロキシ]インドール-1-カルボキシリック アシッド (チアゾール-2-イル) アミド

実施例 312 と同様にして 4-(1H-インドール-5-イロキシ)-7-(3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ)キノリン-6-カルボニトリル (200 mg) から表記化合物 (155 mg) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 1.66-1.76 (4H, m), 1.98-2.07 (2H, m), 2.52-2.61 (4H, m), 2.70 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 4.34 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 6.51 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 6.63 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 6.95 (1H, d, $J=4.4\text{Hz}$), 7.16 (1H, dd, $J=2.4\text{Hz}$, $J=8.8\text{Hz}$), 7.38 (1H, d, $J=4.4\text{Hz}$), 7.50 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.59 (1H, s), 8.09 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 8.68 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 8.72 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.81

(1H, s).

実施例 290

5 - [6 - シアノ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) キノリン - 4 - イロキシ] インドール - 1 - カルボキシリック アシッド (チアゾール - 2 - イル) アミド

実施例 312 と同様にして 4 - (1H - インドール - 5 - イロキシ) - 7 - (2 - メトキシエトキシ) キノリン - 6 - カルボニトリル (100 mg) から表記化合物 (31 mg) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO - d₆) δ (ppm): 3.37 (3H, s), 3.77 - 3.80 (2H, m), 4.41 (2H, m), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 6.59 - 6.64 (1H, m), 6.88 - 6.95 (1H, m), 7.12 - 7.18 (1H, m), 7.32 - 7.39 (1H, m), 7.48 - 7.51 (1H, m), 7.62 (1H, s), 8.06 - 8.13 (1H, m), 8.69 (1H, d, J=5.2Hz), 8.69 - 8.77 (1H, m), 8.81 (1H, s).

実施例 291

5 - (7 - ベンジロキシ - 6 - シアノキノリン - 4 - イロキシ) インドール - 1 - カルボキシリック アシッド (2 - フルオロエチル) - アミド

実施例 310 と同様にして 5 - (7 - ベンジロキシ - 6 - シアノキノリン - 4 - イロキシ) インドール (4.5 g) と (2 - フルオロエチル) カルバミック アシッド フェニル エステルから表記化合物 (3.6 g) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO - d₆) δ (ppm): 3.54 - 3.61 (1H, m), 3.61 - 3.66 (1H, m), 4.53 (1H, t, J=4.8Hz), 4.65 (1H, t, J=4.8Hz), 5.45 (2H, s), 6.48 (1H, d, J=5.2Hz), 6.73 (1H, d, J=3.6Hz), 7.20 (1H, dd, J=2.4Hz, J=8.8Hz), 7.34 - 7.39 (1H, m), 7.42 - 7.47 (2H, m), 7.53 - 7.57 (3H, m), 7.70 (1H, s), 7.98 (1H, d, J=3.6Hz), 8.36 (1H, d, J=8.8Hz), 8.50 (1H, t, J=5.2Hz), 8.68 (1H, d, J=5.2Hz), 8.82 (1H, s).

実施例 292

5 - (6 - シアノ - 7 - ヒドロキシキノリン - 4 - イロキシ) インドール - 1 - カルボキシリック アシッド (2 - フルオロエチル) アミド

製造例 21 と同様の手法により、5 - (7 - ベンジロキシ - 6 - シアノキノリン - 4 - イロキシ) インドール - 1 - カルボキシリック アシッド (2 - フルオロエチル) アミド (3 g) からトリフルオロ酢酸を用いて表記化合物 (2.1

7 g) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm): 3.54-3.59 (1H, m), 3.61-3.65 (1H, m), 4.53 (1H, t, J=5.2Hz), 4.65 (1H, t, J=5.2Hz), 6.39 (1H, d, J=5.2Hz), 6.73 (1H, d, J=3.6Hz), 7.19 (1H, dd, J=2.4Hz, J=8.8Hz), 7.41 (1H, s), 7.53 (1H, d, J=2.4Hz), 7.98 (1H, d, J=3.6Hz), 8.35 (1H, d, J=8.8Hz), 8.50 (1H, t, J=5.2Hz), 8.61 (1H, d, J=5.2Hz), 8.71 (1H, s).

実施例 293

5-[6-シアノ-7-(ピペリジン-4-イル)メトキシ]キノリン-4-イロキシ]インドール-1-カルボキシリック アシッド (2-フルオロエチル) アミド

実施例 301 と同様にして 5-(6-シアノ-7-ヒドロキシキノリン-4-イロキシ]インドール-1-カルボキシリック アシッド (2-フルオロエチル)アミド (1 g) と 4-ブロモエチルピペリジン-1-カルボキシリック アシッド tert-ブチル エステルから tert-ブトキシカルボニル体 (150 mg) を得た後、トリフルオロ酢酸で tert-ブトキシカルボニル基を脱保護して表記化合物 (97 mg) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm): 1.48-1.61 (2H, m), 1.95-2.02 (2H, m), 2.16-2.26 (1H, m), 2.92-3.01 (2H, m), 3.28-3.38 (2H, m), 3.54-3.59 (1H, m), 3.61-3.66 (1H, m), 4.02-4.07 (1H, m), 4.22 (2H, d, J=6.4Hz), 4.53 (1H, t, J=5.2Hz), 4.65 (1H, t, J=5.2Hz), 6.49 (1H, d, J=5.2Hz), 6.74 (1H, d, J=4.0Hz), 7.19 (1H, dd, J=2.4Hz, J=8.8Hz), 7.54 (1H, d, J=2.4Hz), 7.64 (1H, s), 7.99 (1H, d, J=4.0Hz), 8.36 (1H, d, J=8.8Hz), 8.51 (1H, t, J=5.6Hz), 8.82 (1H, s).

実施例 294

5-[6-シアノ-7-(1-(メチルピペリジン-4-イル)メトキシ)キノリン-イロキシ]インドール-1-カルボキシリック アシッド (2-フルオロエチル) アミド

実施例 302 と同様にして 5-[6-シアノ-7-(ピペリジン-4-イルメトキシ)キノリン-イロキシ]インドール-1-カルボキシリック アシッド (2-フルオロエチル)アミド (97 mg) から表記化合物 (35 mg) を固

体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.52-1.61 (2H, m), 1.89-2.07 (5H, m), 2.31 (3H, s), 2.92-2.98 (2H, m), 3.69-3.74 (1H, m), 3.76-3.81 (1H, m), 4.30 (2H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 4.68 (1H, t, $J=5.2\text{Hz}$), 4.80 (1H, t, $J=5.2\text{Hz}$), 6.63 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 6.88 (1H, d, $J=4.0\text{Hz}$), 7.35 (1H, dd, $J=2.4\text{Hz}$, $J=8.8\text{Hz}$), 7.69 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.73 (1H, s), 8.13 (1H, d, $J=4.0\text{Hz}$), 8.51 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.65 (1H, t, $J=5.2\text{Hz}$), 8.83 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 8.94 (1H, s).

実施例 295

5-[6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)キノリン-4-イロキシ]インドール-1-カルボキシリック アシッド エチルアミド

実施例 310 と同様にして 7-(メトキシエトキシ)-4-(1H-インドール-5-イロキシ)キノリン-6-カルボニトリル (100 mg) から表記化合物 (77 mg) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.18 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 3.28-3.33 (2H, m), 3.37 (1H, s), 3.76-3.80 (2H, m), 4.40-4.44 (2H, m), 6.48 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 6.71 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 7.19 (1H, dd, $J=2.4\text{Hz}$, $J=8.8\text{Hz}$), 7.53 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.62 (1H, s), 7.93 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 8.24 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 8.35 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.69 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 8.80 (1H, s).

実施例 296

7-(3-ジエチルアミノプロポキシ)-4-(1H-インドール-5-イロキシ)キノリン-6-カルボニトリル

実施例 7 と同様にして 4-(1H-インドール-5-イロキシ)-7-ヒドロキシキノリン-6-カルボニトリル (0.8 g) と 3-ジエチルアミノプロピルクロリドから表記化合物 (0.46 g) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 0.95 (6H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.88-1.94 (2H, m), 2.43-2.49 (4H, m), 2.59 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 4.30 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 6.42 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 6.45-6.48 (1H, m), 6.98 (1H, dd, $J=2.4\text{Hz}$, $J=8.8\text{Hz}$), 7.43-7.47 (2H, m), 7.51 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.55 (1H, s), 8.65 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 8.77 (1H, s), 11.30 (1H, br s).

実施例 297

5-[6-シアノ-7-(3-ジエチルアミノプロポキシ)キノリン-4-イロキシ]インドール-1-カルボキシリック アシッド エチルアミド

実施例 310 と同様の手法により、7-(3-ジエチルアミノプロポキシ)-4-(1H-インドール-5-イロキシ)キノリン-6-カルボニトリル (230 mg) から表記化合物 (35 mg) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.95 (6H, t, J=7.2Hz), 1.18 (3H, t, J=7.2Hz), 1.89-1.94 (2H, m), 2.43-2.49 (4H, m), 2.59 (2H, t, J=7.2Hz), 3.29-3.37 (2H, m), 4.31 (2H, t, J=6.0Hz), 6.47 (1H, d, J=5.2Hz), 6.70 (1H, d, J=3.6Hz), 7.18 (1H, dd, J=2.4Hz, J=8.8Hz), 7.52 (1H, d, J=2.4Hz), 7.57 (1H, s), 7.93 (1H, d, J=3.6Hz), 8.24 (1H, t, J=5.2Hz), 8.35 (1H, d, J=8.8Hz), 8.67 (1H, d, J=5.2Hz), 8.78 (1H, s).

実施例 298

5-[6-シアノ-7-(3-ジエチルアミノプロポキシ)キノリン-4-イロキシ]インドール-1-カルボキシリック アシッド シクロプロピルアミド

実施例 310 と同様にして 7-(3-ジエチルアミノプロポキシ)-4-(1H-インドール-5-イロキシ)キノリン-6-カルボニトリル (0.5 g) から表記化合物 (0.21 g) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.59-0.64 (2H, m), 0.71-0.76 (2H, m), 0.95 (6H, t, J=7.2Hz), 1.87-1.95 (2H, m), 2.43-2.49 (4H, m), 2.59 (2H, t, J=6.8Hz), 2.74-2.81 (1H, m), 4.31 (2H, t, J=6.0Hz), 6.46 (1H, d, J=5.2Hz), 6.68 (1H, d, J=3.6Hz), 7.19 (1H, dd, J=2.4Hz, J=8.8Hz), 7.52 (1H, d, J=2.4Hz), 7.56 (1H, s), 7.90 (1H, d, J=3.6Hz), 8.30 (1H, d, J=3.2Hz), 8.35 (1H, d, J=8.8Hz), 8.67 (1H, d, J=5.2Hz), 8.78 (1H, s).

実施例 299

5-[6-シアノ-7-(3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ)キノリン-4-イロキシ]インドール-1-カルボキシリック アシッド エチルアミド

実施例 310 と同様にして 7-(3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ)-4-(1H-インドール-5-イロキシ)キノリン-6-カルボニトリル (1

0.0 mg) から表記化合物 (3.1 mg) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 1.18 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.85 -1.99 (4H, m), 2.40-2.49 (2H, m), 3.01-3.48 (8H, m), 4.39 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 6.50 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 6.71 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 7.18 (1H, dd, $J=2.4\text{Hz}$, $J=8.8\text{Hz}$), 7.53 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.62 (1H, s), 7.96 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 8.28 (1H, t, $J=5.2\text{Hz}$), 8.36 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.70 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 8.82 (1H, s).

実施例 300

5-[6-シアノ-7-(3-ジエチルアミノプロポキシ)キノリン-4-イロキシ]インドール-1-カルボキシリック アシッド (チアゾール-2-イル) アミド

実施例 312 と同様にして 7-(3-ジエチルアミノプロポキシ)-4-(1H-インドール-5-イロキシ)キノリン-6-カルボニトリル (8.0 mg) から 表記化合物 (5 mg) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 1.00 (6H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.93 -2.01 (2H, m), 2.59 (4H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 2.72 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 4.33 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 6.51 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 6.64 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 6.98 (1H, d, $J=4.0\text{Hz}$), 7.16 (1H, dd, $J=2.4\text{Hz}$, $J=8.8\text{Hz}$), 7.40 (1H, d, $J=4.0\text{Hz}$), 7.50 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.58 (1H, s), 8.09 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 8.68 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 8.70 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.81 (1H, s).

実施例 301

6-シアノ-4-(1H-インドール-5-イルオキシ)-7-(ピペリジン-4-イル)メチルオキシキノリン

6-シアノ-4-(1H-インドール-5-イルオキシ)-7-[(1-(tert-ブトキシカルボニルオキシ)ピペリジン-4-イル)メチルオキシ]キノリン (0.25 g, 0.5015 mmol) をエタノール (2 ml), テトラヒドロフラン (2 ml) に溶解し、室温で濃塩酸 (0.2 ml) を加え、そのまま 17 時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、飽和重曹水を加え、これをテトラヒドロフラン、酢酸エチルの混合溶媒で抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残さを NH シリカゲルに吸着させ、NH シリカゲルによるカラ

ムクロマトグラフィー（酢酸エチル・メタノール系）にて精製し、得られた結晶をエタノールに懸濁、これをジエチルエーテル、ヘキサンで希釈した。結晶を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄、吸引乾燥することにより、淡黄色結晶として標題化合物（15 mg, 0.0376 mmol, 7.51%）を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.23-1.29 (2H, m), 1.74-1.77 (2H, m), 1.95 (1H, brs), 2.48-2.55 (2H, m), 2.97-3.00 (2H, m), 4.12 (2H, d, J = 5.6 Hz), 6.43 (1H, d, J = 5.2 Hz), 6.47 (1H, s), 6.88 (1H, dd, J = 2.4, 9.2 Hz), 7.45 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.46 (1H, s), 7.52 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.57 (1H, s), 8.66 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.79 (1H, s), 11.31 (1H, s).

出発原料は以下のように合成した。

製造例 301-1

7-ベンジルオキシ-6-シアノ-4-(1H-インドール-5-イルオキシ)キノリン

7-ベンジルオキシ-6-シアノ-4-クロロキノリン（23 g, 78.03 mmol）をN-メチルピロリドン（15.8 ml）に懸濁させ、5-ヒドロキシインドール（12.5 g, 83.64 mmol）、ジイソプロピルエチルアミン（15.8 ml）を加え、150℃で10時間加熱攪拌した。室温まで放冷後、水、テトラヒドロフランを加え、結晶を完全に溶解させた。テトラヒドロフランで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去後、残さをシリカゲルに吸着させた。シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン・テトラヒドロフラン系）にて精製し、濃塩酸（0.2 ml）を加え、そのまま17時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、飽和重曹水を加え、これをテトラヒドロフラン、酢酸エチルの混合溶媒で抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた結晶を酢酸エチルに懸濁、これをジエチルエーテル、ヘキサンで希釈した。結晶を濾取し、ジエチルエーテル・ヘキサンで洗浄、吸引乾燥することにより、淡黄色結晶として標題化合物（12.5 g, 31.93 mmol, 40.92%）を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 5.45 (2H, s), 6.44 (1H, d, J = 5.2 Hz), 6.47 (1H, m), 6.99 (1H, dd, J = 2.4, 8.8 Hz), 7.37 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.42 -7.46

(4H, m), 7.51-7.56 (3H, m), 7.69 (1H, s), 8.66 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.82 (1H, s), 11.29 (1H, s).

製造例 301-2

6-シアノ-4-(1H-インドール-5-イルオキシ)-7-ヒドロキシキノリン

7-ベンジルオキシ-6-シアノ-4-(1H-インドール-5-イルオキシ)キノリン (3 g, 7.6642 mmol) をテトラヒドロフラン (250 ml) に溶解し、10%パラジウム-カーボン粉末 (500 mg, 含水品) を加え、水素雰囲気下室温で11時間攪拌した。10%パラジウム-カーボン粉末 (300 mg, 含水品) を追加し、水素雰囲気下室温で9時間攪拌した後、さらに10%パラジウム-カーボン粉末 (200 mg, 含水品) を追加し、水素雰囲気下室温で5時間攪拌した。触媒を濾去し、これをエタノールで洗浄した後、濾液を減圧留去した。得られた結晶をエタノールに懸濁、これをヘキサンで希釈し、結晶を濾取し、ヘキサン：エタノール=3：1で洗浄、吸引乾燥することにより、淡黄色結晶として標題化合物 (1.82 g, 6.0402 mmol, 79.12%) を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 6.34 (1H, d, J = 5.4 Hz), 6.46 (1H, m), 6.98 (1H, dd, J = 2.4, 8.8 Hz), 7.40-7.46 (3H, m), 7.51 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.58 (1H, d, J = 5.4 Hz), 8.70 (1H, s), 11.29 (1H, s), 11.58 (1H, s).

製造例 301-3

6-シアノ-4-(1H-インドール-5-イルオキシ)-7-[(1-(tert-ブトキシカルボニルオキシ)ピペリジン-4-イル)メチルオキシ]キノリン

6-シアノ-4-(1H-インドール-5-イルオキシ)-7-ヒドロキシキノリン (1.72 g, 5.7084 mmol) をN, N-ジメチルホルムアミド (20 ml) に溶解し、炭酸カリウム (0.87 g, 6.2792 mmol), tert-ブチル 4-ブロモメチルピペリジン-1-カルボキシレート (1.75 g, 6.2792 mmol) を加え、70°Cで7時間加熱攪拌した。室温まで放冷後、水を加え、酢酸エチル・テトラヒドロフランで抽出、飽和食塩水で洗浄、

無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去後、残さをシリカゲルに吸着させた。シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン・酢酸エチル系）にて精製し、得られた黄色油状物に酢酸エチル・エタノール・ヘキサンを加え、結晶を析出させた。結晶を濾取し、ヘキサン：エタノール＝１０：１で洗浄、吸引乾燥することにより、淡黄色結晶として標題化合物（１．７８６ｇ，３．３８５２mmol，５９．３０％）を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.20-1.33(2H, m), 1.39(9H, s), 1.78-1.82(2H, m), 2.06(1H, m), 2.78 (2H, m), 3.98-4.02(2H, n), 4.17(2H, d, J = 6.4 Hz), 6.43(1H, d, J = 5.2 Hz), 6.49(1H, s), 6.98(1H, dd, J = 2.4 Hz, 8.8 Hz), 7.44-7.46(2H, m), 7.51(1H, d, J = 8.8 Hz), 7.58(1H, s), 8.66(1H, d, J = 5.2 Hz), 8.79(1H, s), 11.30(1H, s).

実施例 302

６－シアノ－４－（１Ｈ－インドール－５－イルオキシ）－７－[(１－メチルピペリジン－４－イル)メチルオキシ]キノリン

６－シアノ－４－（１Ｈ－インドール－５－イルオキシ）－７－[(１－メチルピペリジン－４－イル)メチルオキシ]キノリン（３０mg，０．０７５３mmol）をテトラヒドロフラン（２．５ml），メタノール（２．５ml）に溶解し、酢酸（０．００９ml），ホルマリン水溶液（０．０４７ml，０．５６４８mmol，１２N）を加えた。さらに室温でソジウムシアノボロハイドライド（１０mg）を加え、室温で１時間攪拌した。飽和重曹水を加え、酢酸エチル・テトラヒドロフランで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去後、残さをNHシリカゲルに吸着させた。NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：メタノール＝１０：１）にて精製し、得られた結晶をジエチルエーテルに懸濁させた。結晶を濾取し、吸引乾燥することにより、無色結晶として標題化合物（７mg，０．０１７０mmol，２２．５４％）を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.35-1.44 (2H, m), 1.76-1.91 (5H, m), 2.15 (3H, s), 2.78-2.82 (2H, m), 4.14 (2H, d, J = 6.0 Hz), 6.42 (1H, d, J = 5.2 Hz), 6.47 (1H, s), 6.98 (1H, dd, J = 2.4, 8.8 Hz), 7.44 -7.46 (2H, m),

7.51 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.57 (1H, s), 8.66 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.78 (1H, s), 11.31 (1H, s).

実施例 303

6-シアノ-4-(1-エチルカルバモイルインドール-5-イルオキシ)-7-[(ピペリジン-4-イル)メチルオキシ]キノリン

6-シアノ-4-(1-エチルカルバモイルインドール-5-イルオキシ)-7-[(1-(t-ブトキシカルボニルオキシ)ピペリジン-4-イル)メチルオキシ]キノリン (180 mg, 0.0753 mmol) をトリフルオロ酢酸 (1 ml) に溶解し、室温で 0.5 時間攪拌した。飽和重曹水を加え、酢酸エチル・テトラヒドロフランで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去後、得られたアモルファスにエタノールを加えて結晶化させた。これをヘキサンで希釈した後結晶を濾取、ヘキサンで洗浄、吸引乾燥することにより、無色結晶として標題化合物 (132 mg, 0.2811 mmol, 88.96%) を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.18 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.50-1.59 (2H, m), 1.96-2.01 (2H, m), 2.21 (1H, brs), 2.93-2.99 (2H, m), 3.28-3.37 (4H, m), 4.22 (2H, d, J = 6.0 Hz), 6.49 (1H, d, J = 5.6 Hz), 6.71 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.17 (1H, dd, J = 2.4, 8.8 Hz), 7.53 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.64 (1H, s), 7.95 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.26 (1H, t, J = 5.4 Hz), 8.36 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.42 (1H, brs), 8.69 (1H, d, J = 5.6 Hz), 8.81 (1H, s).

出発原料は以下のようにして合成した。

製造例 303-1

6-シアノ-4-(1-エチルカルバモイルインドール-5-イルオキシ)-7-[(1-(t-ブトキシカルボニルオキシ)ピペリジン-4-イル)メチルオキシ]キノリン

6-シアノ-4-(1H-インドール-5-イルオキシ)-7-[(1-(t-ブトキシカルボニルオキシ)ピペリジン-4-イル)メチルオキシ]キノリン (350 mg, 0.7062 mmol), フェニル N-エチルカルバメート (140 mg) を用いてを用いて実施例 310 と同様の反応により、無色結晶として標題

化合物 (180 mg, 0.3160 mmol, 44, 74%) を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.18 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.18 -1.35 (2H, m), 1.40 (9H, s), 1.78 -1.82 (2H, m), 2.16 (1H, m), 2.79 (2H, m), 3.32 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.98 -4.02 (2H, m), 4.18 (2H, d, J = 6.0 Hz), 6.48 (1H, d, J = 5.2 Hz), 6.70 (1H, d, J = 3.8 Hz), 7.18 (1H, dd, J = 2.4, 9.2 Hz), 7.52 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.59 (1H, s), 7.93 (1H, d, J = 3.8 Hz), 8.22 (1H, brs), 8.35 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.68 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.79 (1H, s).

実施例 304

6-シアノ-4-(1-エチルカルバモイルインドール-5-イルオキシ)-7-[(1-メチルピペリジン-4-イル)メチルオキシ]キノリン

6-シアノ-4-(1-エチルカルバモイルインドール-5-イルオキシ)-7-[(ピペリジン-4-イル)メチルオキシ]キノリン (122 mg, 0.2598 mmol) を用いて実施例 302 と同様の反応を行った後、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:メタノール = 10:1) にて精製した。得られた結晶をエタノールに懸濁、ヘキサンで希釈、結晶を濾取、吸引乾燥することにより、無色結晶として標題化合物 (28 mg, 0.0579 mmol, 22.29%) を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.20 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.38 -1.47 (2H, m), 1.78 -1.93 (5H, m), 2.18 (3H, s), 2.80 -2.84 (2H, m), 3.33 -3.37 (2H, m), 4.17 (2H, d, J = 6.0 Hz), 6.49 (1H, d, J = 5.2 Hz), 6.72 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.20 (1H, dd, J = 2.4, 9.2 Hz), 7.54 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.60 (1H, s), 7.95 (1H, d, J = 3.6 Hz), 8.25 (1H, m), 8.37 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.70 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.80 (1H, s).

実施例 305

6-シアノ-4-(1-シクロプロピルカルバモイルインドール-5-イルオキシ)-7-[(ピペリジン-4-イル)メチルオキシ]キノリン

6-シアノ-4-(1-シクロプロピルカルバモイルインドール-5-イルオキシ)-7-[(1-(t-ブトキシカルボニルオキシ)ピペリジン-4-イル)メチルオキシ]キノリン (965 mg, 1.6590 mmol) を用いて実施例

301と同様にして、淡黄色結晶として標題化合物（962mg, quant.）を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.60-0.64(2H, m), 0.71-0.74(2H, m), 1.50-1.60(2H, m), 1.96-2.00(2H, m), 2.21(1H, m), 2.75-2.81(1H, m), 2.90-2.98(2H, m), 3.28-3.36(2H, m), 4.21(2H, d, J = 6.0 Hz), 6.49(1H, d, J = 5.2 Hz), 6.69(1H, d, J = 3.8 Hz), 7.19(1H, dd, J = 2.4 Hz, 8.8 Hz), 7.52(1H, d, J = 2.4 Hz), 7.64(1H, s), 7.92(1H, d, J = 3.8 Hz), 8.33(1H, m), 8.36(1H, d, J = 8.8 Hz), 8.51(1H, brs), 8.69(1H, d, J = 5.2 Hz), 8.81(1H, s).

出発原料は以下のようにして合成した。

製造例305-1

6-シアノ-4-(1-シクロプロピルカルバモイルインドール-5-イルオキシ)-7-[(1-(tert-ブトキシカルボニルオキシ)ピペリジン-4-イル)メチルオキシ]キノリン

6-シアノ-4-(1H-インドール-5-イルオキシ)-7-[(1-(tert-ブトキシカルボニルオキシ)ピペリジン-4-イル)メチルオキシ]キノリン(1.0g, 2.0056mmol), フェニル N-シクロプロピルカルバメート(426mg)を用いて実施例310と同様の反応により、淡赤色結晶として標題化合物(965mg, 1.6590mmol, 82.72%)を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.59-0.64(2H, m), 0.71-0.76(2H, m), 1.21-1.33(2H, m), 1.40(9H, s), 1.78-1.82(2H, m), 2.07(1H, m), 2.40-2.70(3H, m), 3.95-4.15(2H, m), 4.18(2H, d, J = 6.0 Hz), 6.48(1H, d, J = 5.2 Hz), 6.80(1H, d, J = 3.6 Hz), 7.19(1H, dd, J = 2.4 Hz, 8.8 Hz), 7.52(1H, d, J = 2.4 Hz), 7.59(1H, s), 7.90(1H, d, J = 3.6 Hz), 8.29(1H, brs), 8.35(1H, d, J = 8.8 Hz), 8.68(1H, d, J = 5.2 Hz), 8.79(1H, s).

実施例306

6-シアノ-4-(1-シクロプロピルカルバモイルインドール-5-イルオキシ)-7-[(1-メチルピペリジン-4-イル)メチルオキシ]キノリン

6-シアノ-4-(1-シクロプロピルカルバモイルインドール-5-イルオキシ)-7-[(ピペリジン-4-イル)メチルオキシ]キノリン(862mg,

1. 7900 mmol) を用いて実施例 302 と同様の方法により、無色結晶として標題化合物 (335 mg, 0.6760 mmol, 37.76%) を得た。
¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.59-0.64(2H, m), 0.71-0.76(2H, m), 1.35-1.45(2H, m), 1.76-1.91(5H, m), 2.16(3H, s), 2.74-2.82(3H, m), 4.15(2H, d, J = 6.0 Hz), 6.47(1H, d, J = 5.2 Hz), 6.68(1H, d, J = 3.8 Hz), 7.19(1H, dd, J = 2.4 Hz, 8.8 Hz), 7.52(1H, d, J = 2.4 Hz), 7.58(1H, s), 7.90(1H, d, J = 3.8 Hz), 8.30(1H, d, J = 2.4 Hz), 8.35(1H, d, J = 8.8 Hz), 8.68(1H, d, J = 5.2 Hz), 8.78(1H, s).

実施例 307

6-シアノ-7-[(ピペリジン-4-イル)メチルオキシ]-4-[1-(2-チアゾリルカルバモイル)インドール-5-イルオキシ]キノリン

6-シアノ-4-[1-(2-チアゾリルカルバモイル)インドール-5-イルオキシ]-7-[(1-(tert-ブトキシカルボニルオキシ)ピペリジン-4-イル)メチルオキシ]キノリン (220 mg, 0.3522 mmol) を用いて実施例 301 と同様の方法により、無色結晶として標題化合物 (114 mg, 0.2136 mmol) を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.50-1.60 (2H, m), 1.97-2.01 (2H, m), 2.22 (1H, brs), 2.93-2.99 (2H, m), 3.31-3.37 (2H, m), 4.22 (2H, d, J = 5.6 Hz), 6.53 (1H, d, J = 5.2 Hz), 6.70 (1H, d, J = 3.0 Hz), 7.09 (1H, d, J = 4.2 Hz), 7.20 (1H, dd, J = 2.4 Hz, 8.8 Hz), 7.47 (1H, d, J = 4.2 Hz), 7.53 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.65 (1H, s), 8.09 (1H, d, J = 3.0 Hz), 8.10-8.67 (1H, brs), 8.67 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.70 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.83 (1H, s).

出発原料は以下のように合成した。

製造例 307-1

6-シアノ-4-[1-(2-チアゾリルカルバモイル)インドール-5-イルオキシ]-7-[(1-(tert-ブトキシカルボニルオキシ)ピペリジン-4-イル)メチルオキシ]キノリン

6-シアノ-4-(1H-インドール-5-イルオキシ)-7-[(1-(tert-ブトキシカルボニルオキシ)ピペリジン-4-イル)メチルオキシ]キノリン (3

0.0 mg, 0.6017 mmol), 水素化ナトリウム (51 mg, 1.2636 mmol, 60% in oil), フェニル N-(2-チアゾリル)カルバメート (146 mg, 0.6619 mmol) を用いてを実施例 312 と同様の反応により、淡黄色結晶として標題化合物 (220 mg, 0.3522 mmol, 58.53%) を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.21-1.33 (2H, m), 1.39 (9H, s), 1.78-1.82 (2H, m), 2.06 (1H, m), 2.78 (2H, m), 3.98-4.02 (2H, m), 4.17 (2H, d, J = 6.4 Hz), 6.51 (1H, d, J = 5.2 Hz), 6.69 (1H, d, J = 3.4 Hz), 7.08 (1H, d, J = 4.6 Hz), 7.20 (1H, dd, J = 2.4 Hz, 9.2 Hz), 7.47 (1H, d, J = 4.6 Hz), 7.53 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.59 (1H, s), 8.08 (1H, d, J = 3.4 Hz), 8.67 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.69 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.80 (1H, s).

実施例 308

6-シアノ-7-[(1-メチルピペリジン-4-イル)メチルオキシ]-4-[1-(2-チアゾリルカルバモイル)インドール-5-イルオキシ]キノリン

6-シアノ-7-[(ピペリジン-4-イル)メチルオキシ]-4-[1-(2-チアゾリルカルバモイル)インドール-5-イルオキシ]キノリン (104 mg, 0.1982 mmol) を用いて実施例 302 と同様の反応を行い、NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:メタノール=10:1) で精製し、得られた結晶をエタノールに懸濁、これをヘキサンで希釈、結晶を濾取、吸引乾燥することにより、無色結晶として標題化合物 (38 mg, 0.0705 mmol, 35.60%) を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.45-1.48 (2H, m), 1.83-1.95 (3H, m), 2.08-2.15 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.93-2.96 (2H, m), 4.19 (2H, d, J = 5.6 Hz), 6.53 (1H, d, J = 5.2 Hz), 6.67 (1H, d, J = 3.4 Hz), 7.01 (1H, d, J = 4.4 Hz), 7.19 (1H, dd, J = 2.4 Hz, 9.2 Hz), 7.42 (1H, d, J = 4.4 Hz), 7.53 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.62 (1H, s), 7.81 (1H, d, J = 3.4 Hz), 8.71 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.73 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.83 (1H, s).

実施例 309

6-カルバモイル-4-(1H-インドール-5-イルオキシ)-7-メトキシ

キノリン

6-カルバモイル-4-クロロ-7-メトキシキノリン (2.0 g, 8.45 mmol), 5-ヒドロキシインドール (1.68 g), ジイソプロピルエチルアミン (2.2 ml), N-メチルピロリドン (2.2 ml) を混合し、150℃で5時間加熱攪拌した。放冷後一部固化した反応溶液をジメチルスルホキシドに溶解した後、NHシリカゲルに吸着させ、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィーに（酢酸エチル-メタノール系）にて精製した。得られた結晶をエタノールに懸濁させ、これをジエチルエーテル、ヘキサンで希釈、結晶濾取、ジエチルエーテル：ヘキサン＝1：5で結晶を洗浄、吸引乾燥し、淡黄色結晶として標題化合物 (1.291 g, 3.8698 mmol, 45.79%) を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 4.02(3H, s), 6.37(1H, d, J = 5.2 Hz), 6.46(1H, brs), 6.98(1H, dd, J = 2.4 Hz, 8.4 Hz), 7.43-7.45(2H, m), 7.48(1H, s), 7.51(1H, d, J = 8.4 Hz), 7.71(1H, brs), 7.84(1H, brs), 8.58(1H, d, J = 5.2 Hz), 8.74(1H, s), 11.29(1H, s).

実施例 310

6-カルバモイル-4-[1-(2,4-ジフルオロフェニルカルバモイル) 1H-インドール-5-イルオキシ]-7-メトキシキノリン

6-カルバモイル-4-(1H-インドール-5-イルオキシ)-7-メトキシキノリン (100 mg, 0.3 mmol) を N,N-ジメチルホルムアミド (0.5 ml) に溶解し、氷冷下、水素化ナトリウム (12 mg, 0.3 mmol) を加え、室温で15分間攪拌した。これにフェニル N-(2,4-ジフルオロフェニル) カルバメート (79 mg, 0.3150 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチル・テトラヒドロフランで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾液を減圧留去した。得られた結晶をエタノールに懸濁、これをヘキサンで希釈後結晶を濾取し、ヘキサンで結晶を洗浄、吸引乾燥後、無色結晶として標題化合物 (84 mg, 0.1718 mmol, 57.28%) を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 4.03(3H, s), 6.45(1H, J, J = 5.2 Hz), 6.81(1H, d, J = 3.8 Hz), 7.14-7.19(1H, m), 7.23(1H, dd, J = 2.4 Hz, 8.8 Hz),

7.39-7.49(1H, m), 7.51(1H, s), 7.50 -7.58(2H, m), 7.72(1H, brs), 7.85(1H, brs), 8.11(1H, d, J = 3.8 Hz), 8.32(1H, d, J = 8.8 Hz), 8.62(1H, d, J = 5.2 Hz), 8.73(1H, s), 10.03(1H, s).

出発原料は以下のように合成した。

製造例 3 1 0 - 1

フェニル N - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) カルバメート

2 , 4 - ジフルオロアニリン (1 0 m l , 9 8 . 2 1 m m o l) をテトラヒドロフラン (2 0 0 m l) に溶解し、これに室温でピリジン (8 . 7 m l , 1 0 8 . 3 3 m m o l) を加え、攪拌した。これを氷冷し、クロロギ酸フェニル (1 3 . 6 m l , 1 0 8 . 3 3 m m o l) を 1 5 分かけて滴下し、その後室温で 2 4 時間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチル・テトラヒドロフランで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾液を減圧留去した。得られた結晶をエタノールに懸濁、これをヘキサンで希釈後結晶を濾取し、ヘキサンで結晶を洗浄、吸引乾燥後、薄紫色結晶として標題化合物 (2 1 . 0 0 g , 8 4 . 2 6 m m o l , 8 5 . 8 0 %) を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm): 7.05 -7.12(1H, m), 7.19(2H, d, J = 7.6 Hz), 7.24(1H, t, J = 7.6 Hz), 7.33(1H, m), 7.41(2H, t, J = 7.6 Hz), 7.59 -7.68(1H, m), 9.91(1H, brs).

実施例 3 1 1

6 - カルバモイル - 4 - [1 - (4 - ジフルオロフェニルカルバモイル) 1 H - インドール - 5 - イルオキシ] - 7 - メトキシキノリン

6 - カルバモイル - 4 - (1 H - インドール - 5 - イルオキシ) - 7 - メトキシキノリン (1 0 0 m g , 0 . 3 m m o l) , フェニル N - (4 - フルオロフェニル) カルバメート (8 6 m g) を用いて実施例 3 1 0 と同様の反応を行い、無色結晶として標題化合物 (6 0 m g , 0 . 1 2 7 5 m m o l , 4 2 . 5 1 %) を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm): 4.03(3H, s), 6.45(1H, d, J = 5.2 Hz), 6.79(1H, d, J = 3.6 Hz), 7.21 -7.26(3H, m), 7.51(1H, s), 7.57(1H, d, J = 2.0 Hz), 7.67(2H, dd, J = 5.2 Hz, 8.8 Hz), 7.73(1H, brs), 7.85(1H, brs), 8.13(1H,

d, $J = 3.6$ Hz), 8.33(1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.62(1H, d, $J = 5.2$ Hz), 8.73(1H, s), 10.16(1H, s).

出発原料は以下のように合成した。

製造例 3 1 1 - 1

フェニル N - (4 - ジフルオロフェニル) カルバメート

4 - フルオロアニリン (5 ml, 52.78 mmol) を用いて製造例 3 1 0 - 1 と同様の方法により、薄紫色結晶として標題化合物 (10.031 g, 43.38 mmol, 82.19%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 7.13-7.27(5H, m), 7.39-7.44(2H, m), 7.48-7.52(2H, m), 10.26(1H, s).

実施例 3 1 2

6 - カルバモイル - 4 - [1 - (2 - チアゾリルカルバモイル) 1 H - インドール - 5 - イルオキシ] - 7 - メトキシキノリン

水素化ナトリウム (50 mg, 1.2524 mmol) を N, N - ジメチルホルムアミド (0.5 ml) に懸濁させ、ここに室温でフェニル N - (2, 4 - ジフルオロフェニル) カルバメート (79 mg, 0.3150 mmol)、ついで 6 - カルバモイル - 4 - (1 H - インドール - 5 - イルオキシ) - 7 - メトキシキノリン (200 mg, 0.5964 mmol) を加え、室温で 10 時間攪拌した。これに反応溶液に水、飽和食塩水を加え、酢酸エチル・テトラヒドロフランで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾液を減圧留去した。残さをシリカゲルに吸着させ、シリカゲルカラム (ヘキサン - テトラヒドロフラン系) に付した。得られた結晶を 1 滴のジメチルスルホキシドで湿らせた後にエタノールに懸濁後結晶を濾取、エタノールで結晶を洗浄、吸引乾燥後、淡黄色結晶として標題化合物 (138 mg, 0.3003 mmol, 50.36%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 4.03(3H, s), 6.46(1H, d, $J = 5.2$ Hz), 6.69(1H, d, $J = 3.6$ Hz), 7.09(1H, d, $J = 4.4$ Hz), 7.20(1H, dd, $J = 2.4$ Hz, 8.8 Hz), 7.47(1H, d, $J = 4.4$ Hz), 7.51(1H, s), 7.52(1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.73(1H, brs), 7.86(1H, brs), 8.08(1H, d, $J = 3.6$ Hz), 8.62(1H, d, $J = 5.2$ Hz), 8.67(1H,

d, J = 8.8 Hz), 8.74(1H, s), 13.16(1H, s).

実施例 3 1 3

6-カルバモイル-4-(1-シクロプロピルカルバモイル-1H-インドール-5-イルオキシ)-7-メトキシキノリン

6-カルバモイル-4-(1H-インドール-5-イルオキシ)-7-メトキシキノリン (100 g, 0.3 mmol), フェニル N-(4-フルオロフェニル)カルバメート (56 mg) を用いて実施例 3 1 0 と同様の反応を行い、無色結晶として標題化合物 (35 mg, 0.0840 mmol, 28.02%) を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.62(2H, m), 0.73(2H, m), 2.78(1H, m), 4.02(3H, s), 6.42(1H, d, J = 5.2 Hz), 6.68(1H, d, J = 3.2 Hz), 7.18(1H, d, J = 9.0 Hz), 7.50(2H, m), 7.73(1H, s), 7.85(1H, s), 7.89(1H, d, J = 3.2 Hz), 8.30(1H, s), 8.34(1H, d, J = 9.0 Hz), 8.61(1H, d, J = 5.2 Hz), 8.72(1H, s) .

出発原料は以下のように合成した。

製造例 3 1 3-1

フェニル N-シクロプロピルカルバメート

シクロプロピルアミン (3 ml, 43.29 mmol) を用いて製造例 3 1 0-1 と同様の反応を行い、得られた結晶をジエチルエーテル：ヘキサン = 1 : 2 に懸濁、結晶濾取、ジエチルエーテル：ヘキサン = 1 : 2 で洗浄、吸引乾燥することにより、淡黄色結晶として標題化合物 (5.832 g, 32.91 mmol, 76.03%) を得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 0.60-0.65(2H, m), 0.76-0.80(2H, m), 2.69(1H, brs), 5.23(1H, brs), 7.13(2H, d, J = 7.6 Hz), 7.19(1H, t, J = 7.6 Hz), 7.35(2H, t, J = 7.6 Hz).

実施例 3 1 4

6-カルバモイル-4-[1-(2-フルオロエチルカルバモイル)-1H-インドール-5-イルオキシ]-7-メトキシキノリン

実施例 3 1 5

4-[1-(2-フルオロエチルカルバモイル)-1H-インドール-5-イルオ

キシ] - 6 - (2-フルオロエチルウレイドカルバモイル) - 7-メトキシキノリン

6-カルバモイル-4-(1H-インドール-5-イルオキシ)-7-メトキシキノリン (800 mg, 2.3998 mmol), 水素化ナトリウム (104 mg, 2.5918 mmol), フェニル N-(2-フルオロエチル)カルバメート (483 mg, 2.6398 mmol) を用いて実施例 310 と同様の反応を行い、酢酸エチル・テトラヒドロフランで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残さをシリカゲルに吸着させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル・テトラヒドロフラン・メタノール系) に付し、原料を取り除いた後、得られたものを更に NH-シリカゲルに吸着させ、NH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル・テトラヒドロフラン・メタノール系) に付し、低極性、高極性それぞれの化合物を結晶として得た。これらをそれぞれエタノールに懸濁させ、これをヘキサンで希釈した。結晶を濾取、ヘキサンで結晶を洗浄、吸引乾燥後、無色結晶として低極性化合物 4-[1-(2-フルオロエチルカルバモイル)-1H-インドール-5-イルオキシ]-6-(2-フルオロエチルウレイドカルバモイル)-7-メトキシキノリン (49 mg, 0.0958 mmol, 3.99%) を、また、淡黄色結晶として高極性化合物 6-カルバモイル-4-[1-(2-フルオロエチルカルバモイル)-1H-インドール-5-イルオキシ]-7-メトキシキノリン (632 mg, 1.4961 mmol, 62.34%) を得た。

低極性 (実施例 315)

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.59(4H, m), 4.01(3H, s), 4.47(1H, m), 4.53(1H, m), 4.59(1H, m), 4.65(1H, m), 6.46(1H, d, J=4.4Hz), 6.73(1H, d, J=2.0Hz), 7.19(1H, d, J=8.8Hz), 7.53(2H, s), 7.97(1H, d, J=2.0Hz), 8.35(1H, d, J=8.8Hz), 8.50(1H, m), 8.51(1H, s), 8.63(1H, m), 8.64(1H, d, J=4.4Hz), 10.62(1H, s).

高極性 (実施例 314)

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.56(1H, dt, J=5.0Hz, 5.0Hz), 3.63(1H, dt, J=5.0Hz, 5.0Hz), 4.02(3H, s), 4.53(1H, t, J=5.0Hz), 4.65(1H, t,

J = 5.0 Hz), 6.43(1H, d, J = 5.2 Hz), 6.73(1H, d, J = 3.8 Hz), 7.19(1H, dd, J = 2.4 Hz, 8.8 Hz), 7.50(1H, s), 7.52(1H, d, J = 2.4 Hz), 7.72(1H, brs), 7.85(1H, brs), 7.98(1H, d, J = 3.8 Hz), 8.35(1H, d, J = 8.8 Hz), 8.49(1H, t, J = 5.0 Hz), 8.61(1H, d, J = 5.2 Hz), 8.72(1H, s).

なお、出発原料は以下のように合成した。

製造例 3 1 4 - 1

フェニル N - (2 - フルオロエチル) カルバメート

2 - フルオロエチルアミン (0 . 5 g , 5 . 0 3 2 1 mmol) をジメチルホルムアミド (1 0 ml) に溶解し、室温でピリジン (0 . 8 7 ml , 1 0 . 5 6 7 4 mmol) を加えて攪拌した。これを氷令し、クロロギ酸フェニル (0 . 6 7 ml , 5 . 2 8 3 7 mmol) を滴下し、滴下終了後室温で 2 . 5 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチル・で抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残さシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル・ = 2 : 1) で精製し、淡黄色結晶として標題化合物 (0 . 7 9 7 g , 4 . 3 5 0 9 mmol , 8 6 . 4 6 %) を得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 3.55(1H, q, J = 4.8 Hz), 3.62(1H, q, J = 4.8 Hz), 4.51(1H, t, J = 4.8 Hz), 4.62(1H, t, J = 4.8 Hz), 5.39(1H, brs), 7.13(2H, d, J = 7.6 Hz), 7.21(1H, t, J = 7.6 Hz), 7.37(2H, t, J = 7.6 Hz).

実施例 3 1 6

6 - カルバモイル - 4 - (1 - エチルカルバモイル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ) - 7 - メトキシキノリン

実施例 3 1 7

4 - (1 - エチルカルバモイル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ) - 6 - エチルウレイドカルバモイル - 7 - メトキシキノリン

6 - カルバモイル - 4 - (1 H - インドール - 5 - イルオキシ) - 7 - メトキシキノリン (1 . 2 g , 3 . 6 1 4 1 mmol) , フェニル N - 4 - エチルカルバメート (8 2 2 mg , 4 . 9 7 6 1 mmol) , 水素化ナトリウム (1 9 5 mg , 4 . 8 7 9 9 mmol) を用いて実施例 3 1 0 と同様の反応を行い、無色結晶としてそれぞれ低極性化合物 4 - (1 - エチルカルバモイル - 1 H - インドール -

5-イルオキシ)-6-エチルウレイドカルバモイル-7-メトキシキノリンを
(105 mg, 0.2208 mmol, 6.11%)、高極性化合物6-カルバモ
イル-4-(1-エチルカルバモイル-1H-インドール-5-イルオキシ)-7
-メトキシキノリン(506 mg, 1.2511 mmol, 34.62%)を得た。
低極性 (実施例 317)

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.11(3H, t, J = 7.2 Hz), 1.77(3H, t, J = 7.2 Hz), 3.23(2H, q, J = 7.2 Hz), 3.29(2H, q, J = 7.2 Hz), 4.01(3H, s), 6.45(1H, d, J = 5.2 Hz), 6.70(1H, d, J = 3.6 Hz), 7.17(1H, dd, J = 2.4 Hz, 8.8 Hz), 7.51(1H, d, J = 2.4 Hz), 7.52(1H, s), 7.93(1H, d, J = 3.6 Hz), 8.24(1H, t, J = 5.6 Hz), 8.35(1H, d, J = 8.8 Hz), 8.44 (1H, m), 8.52(1H, s), 8.64(1H, d, J = 5.2 Hz), 10.46(1H, s).

高極性 (実施例 316)

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.18(3H, t, J = 7.2 Hz), 3.32(2H, q, J = 7.2 Hz), 4.02(3H, s), 6.42(1H, d, J = 5.2 Hz), 6.70(1H, d, J = 3.6 Hz), 7.17(1H, dd, J = 2.4 Hz, 8.8 Hz), 7.50(1H, s), 7.51(1H, d, J = 2.4 Hz), 7.71(1H, brs), 7.84(1H, brs), 7.93(1H, d, J = 3.6 Hz), 8.23(1H, t, J = 5.6 Hz), 8.34(1H, d, J = 8.8 Hz), 8.61(1H, d, J = 5.2 Hz), 8.72(1H, s).

出発原料は以下のように合成した。

製造例 316-1

フェニル N-エチルカルバメート

エチルアミン塩酸塩 (20.3 g, 0.25 mol) を用いて製造例 310-1 と同様の反応を行い、得られた結晶をヘキサンに懸濁、結晶濾取、ヘキサン洗浄、吸引乾燥することにより、無色結晶として標題化合物 (33.33 g, 0.2018 mol, 80.71%) を得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 1.21(3H, t, J = 7.2 Hz), 3.31(2H, m), 5.02(1H, brs), 7.12(2H, d, J = 7.6 Hz), 7.19(1H, t, J = 7.6 Hz), 7.35(2H, t, J = 7.6 Hz).

実施例 318

6-カルバモイル-7-メトキシ-4-(1-プロピルカルバモイル-1H-イ

インドール-5-イルオキシ)キノリン実施例 3 1 97-メトキシ-4-(1-プロピルカルバモイル-1H-インドール-5-イルオキシ)-6-プロピルウレイドカルバモイルキノリン

6-カルバモイル-4-(1H-インドール-5-イルオキシ)-7-メトキシキノリン(400 mg, 1.2 mmol), フェニル N-ノルマルプロピルカルバメート(237 mg, 1.3199 mmol), 水素化ナトリウム(55 mg, 1.3199 mmol)を用いて実施例 3 1 0 と同様の方法により、淡黄色結晶としてそれぞれ低極性化合物 7-メトキシ-4-(1-プロピルカルバモイル-1H-インドール-5-イルオキシ)-6-プロピルウレイドカルバモイルキノリンを(49 mg, 0.0973 mmol, 8.11%)、高極性化合物 6-カルバモイル-7-メトキシ-4-(1-ノルマルプロピルカルバモイル-1H-インドール-5-イルオキシ)キノリン(218 mg, 0.5210 mmol, 43.41%)を得た。

低極性 (実施例 3 1 9)

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.89(3H, t, J = 7.2 Hz), 0.91(3H, t, J = 7.2 Hz), 1.51(2H, q, J = 7.2 Hz), 1.59(2H, q, J = 7.2 Hz), 3.18(2H, t, J = 7.2 Hz), 3.25(2H, t, J = 7.2 Hz), 4.02(3H, s), 6.45(1H, d, J = 5.2 Hz), 6.70(1H, d, J = 3.6 Hz), 7.27(1H, dd, J = 2.4 Hz, 8.8 Hz), 7.51(1H, d, J = 2.4 Hz), 7.52(1H, s), 7.95(1H, d, J = 3.6 Hz), 8.22 (1H, m), 8.34(1H, d, J = 8.8 Hz), 8.47(1H, brs), 8.54(1H, s), 8.64(1H, d, J = 5.2 Hz), 10.45(1H, s).

高極性 (実施例 3 1 8)

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.92(3H, t, J = 7.2 Hz), 1.58(2H, q, J = 7.2 Hz), 3.24(2H, q, J = 7.2 Hz), 4.02(3H, s), 6.42(1H, d, J = 5.2 Hz), 6.70(1H, d, J = 3.6 Hz), 7.17(1H, dd, J = 2.4 Hz, 8.8 Hz), 7.50(1H, s), 7.51(1H, d, J = 2.4 Hz), 7.72(1H, brs), 7.49(1H, brs), 7.95(1H, d, J = 3.6 Hz), 8.23(1H, t, J = 5.2 Hz), 8.34(1H, d, J = 8.8 Hz), 8.61(1H, d, J = 5.2 Hz), 8.72(1H, s).

出発原料は以下のように合成した。

製造例 3 1 8 - 1フェニル N - (n - プロピル) - カルバメート

n - プロピルアミン (4.1 ml, 50 mmol) を用いて製造例 3 1 0 - 1 と同様の反応を行い、得られた結晶をヘキサンに懸濁、結晶濾取、ヘキサン洗浄、吸引乾燥することにより、無色結晶として標題化合物 (4.502 g, 25.12 mmol, 50.24%) を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.86(3H, t, J = 7.4 Hz), 1.41 - 1.50(2H, m), 3.00(2H, q, J = 6.8 Hz), 7.06(2H, d, J = 8.0 Hz), 7.17(1H, t, J = 8.0 Hz), 7.36(2H, t, J = 8.0 Hz), 7.72(1H, m).

実施例 3 2 06 - カルバモイル - 7 - メトキシ - 4 - [1 - (1 - メチル) エチルカルバモイル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ] キノリン実施例 3 2 17 - メトキシ - 4 - [1 - (1 - メチル) エチルカルバモイル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ] - 6 - (1 - メチル) エチルウレイドカルバモイルキノリン

6 - カルバモイル - 4 - (1 H - インドール - 5 - イルオキシ) - 7 - メトキシキノリン (400 mg, 1.2 mmol), フェニル N - (1 - メチル) エチルカルバメート (237 mg), 水素化ナトリウム (55 mg, 1.3199 mmol) を用いて実施例 3 1 0 と同様の方法により、淡黄色結晶として低極性化合物 7 - メトキシ - 4 - [1 - (1 - メチル) エチルカルバモイル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ] - 6 - (1 - メチル) エチルウレイドカルバモイルキノリン (62 mg, 0.1231 mmol, 10.26%) を、また、無色結晶として高極性化合物 6 - カルバモイル - 7 - メトキシ - 4 - [1 - (1 - メチル) エチルカルバモイル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ] キノリン (309 mg, 0.7384 mmol, 43.41%) を得た。

無色結晶として標題化合物 (60 mg, 0.1275 mmol, 61.54%) を得た。

低極性 (実施例 3 2 1)

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm): 1.17(6H, d, J = 5.8 Hz), 1.22(6H, d, J = 5.8 Hz), 3.88(1H, m), 4.01(3H, s), 4.03(1H, m), 6.45(1H, d, J = 5.4 Hz), 6.69(1H, d, J = 3.4 Hz), 7.16(1H, dd, J = 2.4 Hz, 8.6 Hz), 7.50(1H, d, J = 2.4 Hz), 7.52(1H, s), 7.98(1H, s), 7.99(1H, d, J = 3.4 Hz), 8.33(2H, m), 8.52(1H, s), 8.64(1H, d, J = 5.4 Hz), 10.46(1H, s).

高極性 (実施例 3 2 0)

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm): 1.23(6H, d, J = 6.4 Hz), 4.00(1H, m), 4.33(3H, s), 6.42(1H, d, J = 5.4 Hz), 6.69(1H, d, J = 3.6 Hz), 7.17(1H, dd, J = 2.4 Hz, 8.8 Hz), 7.50(1H, s), 7.51(1H, d, J = 2.4 Hz), 7.72(1H, brs), 7.85(1H, brs), 7.97(1H, s), 7.99(1H, d, J = 3.5 Hz), 8.33(1H, d, J = 8.8 Hz), 8.61(1H, d, J = 5.4 Hz), 8.72(1H, s).

出発原料は以下のように合成した。

製造例 3 2 0 - 1

フェニル N - (i s o - プロピル) カルバメート

i - プロピルアミン (4 . 3 m l , 5 0 m m o l) を用いて製造例 3 1 0 - 1 と同様の反応を行い、得られた結晶をヘキサンに懸濁、結晶濾取、ヘキサン洗浄、吸引乾燥することにより、無色結晶として標題化合物 (5 . 1 0 5 g , 2 8 . 4 8 m m o l , 5 6 . 9 7 %) を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm): 1.01(6H, d, J = 6.4 Hz), 3.58 - 3.67(1H, m), 7.07(2H, d, J = 7.6 Hz), 7.17(1H, t, J = 7.6 Hz), 7.35(2H, t, J = 7.6 Hz), 7.65(1H, m).

実施例 3 2 2

4 - (1 - ノルマルブチルカルバモイル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ) - 6 - カルバモイル - 7 - メトキシキノリン

6 - カルバモイル - 4 - (1 H - インドール - 5 - イルオキシ) - 7 - メトキシキノリン (3 3 5 g , 1 . 0 m m o l) , フェニル N - ノルマルブチルカルバメート (2 1 3 m g , 1 . 1 m m o l) , 水素化ナトリウム (4 4 m g , 1 . 1 m m o l) を用いて実施例 3 1 0 と同様の方法により、無色結晶として標題化合物 (2 0 3 m g , 0 . 4 6 9 4 m m o l , 4 6 . 9 4 %) を得た。

^1H -NMR Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 0.92(3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.36(2H, m), 1.55(2H, m), 3.29(2H, m), 4.02(3H, s), 6.42(1H, d, $J = 5.4$ Hz), 6.70(1H, d, $J = 3.6$ Hz), 7.17(1H, dd, $J = 2.4$ Hz, 8.8 Hz), 7.50-7.52(2H, m), 7.73(1H, brs), 7.85(1H, brs), 7.94(1H, d, $J = 3.6$ Hz), 8.22(1H, t, $J = 5.4$ Hz), 8.34(1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.61(1H, d, $J = 5.4$ Hz), 8.72(1H, s).

出発原料は以下のように合成した。

製造例 3 2 2 - 1

フェニル N-(n-ブチル) カルバメート

n-ブチルアミン (4.9 ml, 50 mmol) を用いて製造例 3 1 0 - 1 と同様の反応を行い、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4 : 1) で精製することにより、無色油状物として標題化合物 (8.11 g, 41.97 mmol, 71.97%) を得た。

^1H -NMR Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 0.95(3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.35-1.45(2H, m), 1.52-1.60(2H, m), 3.27(2H, q, $J = 7.2$ Hz), 5.01(1H, brs), 7.12(2H, d, $J = 7.2$ Hz), 7.19(1H, t, $J = 7.2$ Hz), 7.35(2H, t, $J = 7.2$ Hz).

実施例 3 2 3

6-カルバモイル-4-[1-(1,1-ジメチルエチルカルバモイル) 1H-インドール-5-イルオキシ]-7-メトキシキノリン

6-カルバモイル-4-(1H-インドール-5-イルオキシ)-7-メトキシキノリン (335 mg, 1.0 mmol), フェニル N-(1,1-ジメチルエチル) カルバメート (213 mg, 1.1 mmol), 水素化ナトリウム (44 mg, 1.1 mmol) を用いて実施例 3 1 0 と同様の方法により、無色結晶として標題化合物 (225 mg, 0.5203 mmol, 52.03%) を得た。

^1H -NMR Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 1.42(9H, s), 4.02(3H, s), 6.41(1H, d, $J = 5.0$ Hz), 6.65(1H, d, $J = 3.8$ Hz), 7.15(1H, dd, $J = 2.4$ Hz, 9.2 Hz), 7.50(2H, s), 7.63(1H, s), 7.72(1H, brs), 7.85(1H, brs), 7.95(1H, d, $J = 3.8$ Hz), 8.26(1H, d, $J = 9.2$ Hz), 8.61(1H, d, $J = 5.0$ Hz), 8.73(1H, s).

出発原料は以下のように合成した。

製造例 3 2 3 - 1

フェニル N-(t-ブチル)カルバメート

t-ブチルアミン (5.3 ml, 50 mmol) を用いて製造例 310-1 と同様の方法により、ピンク色結晶として標題化合物 (3.910 g, 20.23 mmol, 40.46%) を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.26(9H, s), 7.05(2H, d, J = 8.0 Hz), 7.16(1H, t, J = 8.0 Hz), 7.35(2H, t, J = 8.0 Hz), 7.53(1H, s).

実施例 3246-カルバモイル-4-[1-(3-フルオロプロピルカルバモイル) 1H-インドール-5-イルオキシ]-7-メトキシキノリン

6-カルバモイル-4-(1H-インドール-5-イルオキシ)-7-メトキシキノリン (280 mg, 0.8349 mmol), フェニル N-(3-フルオロプロピル)カルバメート (181 mg, 0.9184 mmol), 水素化ナトリウム (37 mg, 0.9184 mmol) を用いて実施例 310 と同様の方法により、無色結晶として標題化合物 (105 mg, 0.2406 mmol, 28.82%) を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.89-2.03(2H, m), 3.39(2H, m), 4.02(3H, s), 4.49(1H, t, J = 6.0 Hz), 4.61(1H, d, J = 6.0 Hz), 6.42(1H, d, J = 5.2 Hz), 6.71(1H, d, J = 3.6 Hz), 7.18(1H, dd, J = 2.4 Hz, 8.8 Hz), 7.50(1H, s), 7.52(1H, d, J = 2.4 Hz), 7.72(1H, brs), 7.85(1H, brs), 7.94(1H, d, J = 3.6 Hz), 8.32(1H, t, J = 5.4 Hz), 8.34(1H, d, J = 8.8 Hz), 8.61(1H, d, J = 5.2 Hz), 8.72(1H, s).

出発原料は以下のように合成した。

製造例 324-1フェニル N-(3-フルオロプロピル)カルバメート

3-フルオロプロピルアミン塩酸塩 (0.92 g (wet), 8.10 mmol) を用いて製造例 310-1 と同様の反応を行い、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン・酢酸エチル系) で精製することにより、ピンク色結晶として標題化合物 (0.470 g, 2.3832 mmol, 29.42%) を得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 1.96(1H, m), 2.03(1H, m), 3.44(2H, q, J =

6.4 Hz), 4.54(1H, t, J = 5.6 Hz), 4.65(1H, t, J = 5.6 Hz), 5.22(1H, brs), 7.12(2H, d, J = 7.6 Hz), 7.20(1H, t, J = 7.6 Hz), 7.36(2H, t, J = 7.6 Hz).

実施例 3 2 5

6-カルバモイル-4-[1-(3-クロロプロピルカルバモイル) 1H-インドール-5-イルオキシ]-7-メトキシキノリン

6-カルバモイル-4-(1H-インドール-5-イルオキシ)-7-メトキシキノリン (280 mg, 0.8349 mmol), フェニル N-(3-クロロプロピル)カルバメート (197 mg, 0.9184 mmol), 水素化ナトリウム (37 mg, 0.9184 mmol) を用いて実施例 3 1 0 と同様の方法により、無色結晶として標題化合物 (136 mg, 0.3003 mmol, 35.97%) を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 2.03(2H, q, J = 6.4 Hz), 3.42(2H, q, J = 6.4 Hz), 3.74(2H, t, J = 6.4 Hz), 4.02(3H, s), 6.42(1H, d, J = 5.2 Hz), 6.71(1H, d, J = 3.6 Hz), 7.18(1H, dd, J = 2.4 Hz, 8.8 Hz), 7.50(1H, s), 7.52(1H, d, J = 2.4 Hz), 7.72(1H, brs), 7.85(1H, brs), 7.94(1H, d, J = 3.6 Hz), 8.30(1H, d, J = 5.4 Hz), 8.34(1H, d, J = 8.8 Hz), 8.61(1H, d, J = 5.2 Hz), 8.72(1H, s).

出発原料は以下のように合成した。

製造例 3 2 5 - 1

フェニル N-(3-クロロプロピル)カルバメート

3-クロロプロピルアミン塩酸塩 (6.5 g, 50 mmol) を用いて、製造例 3 1 0 - 1 と同様の反応を行い、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン・酢酸エチル系) で精製し、得られた結晶をジエチルエーテルに懸濁、ヘキサンで希釈、結晶濾取、ヘキサン洗浄、吸引乾燥することにより、無色結晶として標題化合物 (4.316 g, 20.20 mmol, 40.40%) を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.91(2H, quintet, J = 6.0 Hz), 3.18(2H, q, J = 6.0 Hz), 3.68(2H, t, J = 6.0 Hz), 7.08(2H, d, J = 8.0 Hz), 7.18(1H, t, J = 8.0 Hz), 7.35(2H, t, J = 8.0 Hz), 7.81(1H, t, J = 6.0 Hz).

実施例 3 2 6

6-カルバモイル-4-[1-(3-エトキシプロピルカルバモイル) 1H-インドール-5-イルオキシ]-7-メトキシキノリン

6-カルバモイル-4-(1H-インドール-5-イルオキシ)-7-メトキシキノリン (280 mg, 0.8349 mmol), フェニル N-(3-エトキシプロピル) カルバメート (197 mg, 0.9184 mmol), 水素化ナトリウム (37 mg, 0.9184 mmol) を用いて実施例 310 と同様の方法により、無色結晶として標題化合物 (103 mg, 0.2227 mmol, 26.67%) を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.01(3H, t, J = 6.8 Hz), 1.80(2H, t, J = 6.8 Hz), 3.34(2H, q, J = 6.8 Hz), 3.39-3.46(4H, m), 4.02(3H, s), 6.24(1H, d, J = 5.2 Hz), 6.70(1H, d, J = 3.6 Hz), 7.18(1H, dd, J = 2.4 Hz, 8.8 Hz), 7.50(1H, s), 7.51(1H, d, J = 2.4 Hz), 7.72(1H, brs), 7.85(1H, brs), 7.93(1H, d, J = 3.6 Hz), 8.22(1H, t, J = 5.2 Hz), 8.34(1H, d, J = 8.8 Hz), 8.61(1H, d, J = 5.2 Hz), 8.72(1H, s).

出発原料は以下のように合成した。

製造例 326-1

フェニル N-(3-エトキシプロピル) カルバメート

3-エトキシプロピルアミン (6.0 ml, 50 mmol) をジメチルホルムアミド (100 ml) に溶解し、以下製造例 310-1 と同様の反応を行い、NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン・酢酸エチル系) で精製し、淡黄色油状物として標題化合物 (10.76 g, 48.19 mmol, 96.39%) を得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 1.22(3H, t, J = 7.0 Hz), 1.85(2H, quintet, J = 6.0 Hz), 3.40(2H, q, J = 6.0 Hz), 3.51(2H, q, J = 7.0 Hz), 3.56(2H, t, J = 6.0 Hz), 5.58(1H, brs), 7.12(2H, d, J = 7.6 Hz), 7.18(1H, t, J = 7.6 Hz), 7.35(2H, t, J = 7.6 Hz).

実施例 327

6-カルバモイル-4-[1-(3-ジエチルアミノプロピルカルバモイル) 1H-インドール-5-イルオキシ]-7-メトキシキノリン

6-カルバモイル-4-(1H-インドール-5-イルオキシ)-7-メトキシキノリン (240 mg, 0.7157 mmol), フェニル N-(3-ジエチルアミノプロピル) カルバメート (197 mg, 0.7872 mmol), 水素化ナトリウム (31 mg, 0.7872 mmol) を用いて実施例 310 と同様の反応を行い、無色結晶として標題化合物 (65 mg, 0.1328 mmol, 18.55%) を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.94(6H, t, J = 7.2 Hz), 1.69(2H, m), 2.42-2.48(6H, m), 3.27-3.30(2H, m), 4.02(3H, s), 6.42(1H, d, J = 5.4 Hz), 6.70(1H, d, J = 3.6 Hz), 7.17(1H, dd, J = 2.4 Hz, 8.8 Hz), 7.50(1H, s), 7.51(1H, d, J = 2.4 Hz), 7.72(1H, brs), 7.84(1H, brs), 7.91(1H, d, J = 3.6 Hz), 8.26(1H, t, J = 5.6 Hz), 8.33(1H, d, J = 8.8 Hz), 8.61(1H, d, J = 5.4 Hz), 8.72(1H, s).

製造例 327-1

フェニル N-(3-ジエチルアミノプロピル) カルバメート

3-ジエチルアミノプロピルアミン (7.9 ml, 50 mmol) をジメチルホルムアミド (100 ml) に溶解し、以下製造例 310-1 と同様の反応を行い、NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン・酢酸エチル系) で精製し、淡黄色油状物として標題化合物 (7.21 g, 28.80 mmol, 57.60%) を得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 1.06(6H, t, J = 7.0 Hz), 1.71(2H, quintet, J = 6.0 Hz), 2.49-2.57(6H, m), 3.36(2H, q, J = 6. Hz), 6.83(1H, brs), 7.12(2H, t, J = 7.6 Hz), 7.17(1H, t, J = 7.6 Hz), 7.34(2H, t, J = 7.6 Hz).

実施例 328

6-カルバモイル-7-メトキシ-4-[1-(3-メチルチオプロピル) 1H-インドール-5-イルオキシ] キノリン

6-カルバモイル-4-(1H-インドール-5-イルオキシ)-7-メトキシキノリン (280 mg, 0.8349 mmol), フェニル N-(3-メチルチオプロピル) カルバメート (207 mg, 0.9184 mmol), 水素化ナトリウム (37 mg, 0.9184 mmol) を用いて実施例 310 と同様の方法

により、無色結晶として標題化合物 (177 mg, 0.3810 mmol, 45.64%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 1.84(2H, tt, $J = 6.8$ Hz, 6.8 Hz), 2.48(3H, s), 2.55(2H, t, $J = 6.8$ Hz), 3.57(2H, m), 4.02(3H, s), 6.42(1H, d, $J = 5.0$ Hz), 6.70(1H, d, $J = 3.4$ Hz), 7.18(1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.50(1H, s), 7.51(1H, s), 7.72(1H, s), 7.85(1H, s), 7.94(1H, d, $J = 3.4$ Hz), 8.27(1H, brs), 8.34(1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.61(1H, d, $J = 5.0$ Hz), 8.72(1H, s).

製造例 328-1

フェニル N-(3-メチルチオプロピル)カルバメート

3-メチルチオプロピルアミン (5.5 ml, 50 mmol) を用いて製造例 310-1 と同様の反応を行い、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン・酢酸エチル系) で精製し、黄色油状物として標題化合物 (10.486 g, 46.54 mmol, 93.08%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.89(2H, quintet, $J = 6.8$ Hz), 2.12(3H, s), 2.58(2H, t, $J = 6.8$ Hz), 3.38(2H, q, $J = 6.8$ Hz), 5.21(1H, brs), 7.12(2H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.19(1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.35(2H, t, $J = 7.6$ Hz).

実施例 329

6-カルバモイル-4-[1-(2-クロロエチルカルバモイル)1H-インドル-5-イルオキシ]-7-メトキシキノリン

6-カルバモイル-4-(1H-インドル-5-イルオキシ)-7-メトキシキノリン (280 mg, 0.8349 mmol), フェニル N-(2-クロロエチル)カルバメート (184 mg, 0.9184 mmol), 水素化ナトリウム (37 mg, 0.9184 mmol) を用いて実施例 310 と同様の方法により、淡黄色結晶として標題化合物 (36 mg, 0.0820 mmol, 9.82%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 4.02(3H, s), 4.03(2H, t, $J = 9.2$ Hz), 4.59(2H, t, $J = 9.2$ Hz), 6.44(1H, d, $J = 5.6$ Hz), 6.75(1H, d, $J = 3.6$ Hz), 7.24(1H, dd, $J = 2.4$ Hz, 8.8 Hz), 7.51(1H, s), 7.57(1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.72(1H, brs), 7.76(1H, d, $J = 3.6$ Hz), 7.85(1H, brs), 8.38(1H, d, $J = 8.8$

Hz), 8.62(1H, d, J = 5.6 Hz), 8.72(1H, s).

製造例 3 2 9 - 1

フェニル N - (2 - クロロエチル) カルバメート

2 - クロロエチルアミン塩酸塩 (5.8 g, 50 mmol) を用いて製造例 3 1 0 - 1 と同様の反応を行い、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン・酢酸エチル系) で精製し、得られた結晶をジエチルエーテル・ヘキサンに懸濁させ、結晶を濾取、ヘキサンで洗浄、吸引乾燥することにより、無色結晶として標題化合物 (6.088 g, 30.49 mmol, 60.99%) を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm): 3.38(2H, q, J = 6.0 Hz), 3.66(2H, t, J = 6.0 Hz), 7.09(2H, t, J = 7.6 Hz), 7.19(1H, t, J = 7.6 Hz), 7.36(2H, t, J = 7.6 Hz), 8.01(1H, t, J = 6.0 Hz).

実施例 3 3 0

4 - [1 - (2, 4 - ジフルオロフェニルカルバモイル) - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ] - 6, 7 - ジメトキシキノリン

4 - (1 H - インドール - 5 - イルオキシ) - 6, 7 - ジメトキシキノリン (40 mg, 0.1249 mmol, WO 9 7 1 7 3 2 9 に記載) を N, N - ジメチルホルムアミド (0.7 ml) に溶解し、水素化ナトリウム (10 mg) を加え、室温で 15 分間攪拌した。これに 2, 4 - ジフルオロフェニルイソシアネート (0.018 ml, 0.1561 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾液を減圧留去した。得られた結晶をジエチルエーテル:エタノール = 10:1 に懸濁、これをヘキサンで希釈後結晶を濾取し、ジエチルエーテル:エタノール = 10:1 で結晶を洗浄、吸引乾燥後、無色結晶として標題化合物 (35 mg, 0.0736 mmol, 58.94%) を得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 4.06(3H, s), 4.07(3H, s), 6.44(1H, J, J = 5.2 Hz), 6.75(1H, d, J = 4.0 Hz), 6.94 - 7.20(2H, m), 7.23(1H, dd, J = 2.4, 8.8 Hz), 7.42 - 7.48(3H, m), 7.63(1H, s), 8.14 - 8.22(1H, m), 8.29(1H, d, J = 8.8 Hz), 8.47(1H, d, J = 5.2 Hz).

実施例 3 3 1 - 1

4-[1-(フェニルカルバモイル)-1H-インドール-5-イルオキシ]-6,7-ジメトキシキノリン

4-(1H-インドール-5-イルオキシ)-6,7-ジメトキシキノリン (25 mg, 0.0780 mmol), フェニルイソシアネート (0.013 ml, 0.117 mmol) を用いて実施例 330 と同様の反応を行い、得られた結晶をジエチルエーテル：エタノール = 10 : 1 に懸濁、結晶を濾取、ジエチルエーテルで結晶を洗浄、吸引乾燥後、無色結晶として標題化合物 (11 mg, 0.0250 mmol, 32.09%) を得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 4.03(3H, s), 4.12(3H, s), 6.45(1H, m), 6.73(1H, m), 7.16-7.27(2H, m), 7.38-7.43(3H, m), 7.65-7.69(3H, m), 7.97(2H, m), 8.08(1H, m), 8.43(1H, brs), 8.38(1H, d, J = 8.8 Hz).

実施例 331-2

4-[1-(2-チアゾリルカルバモイル)-1H-インドール-5-イルオキシ]-6,7-ジメトキシキノリン

4-(1H-インドール-5-イルオキシ)-6,7-ジメトキシキノリン (25 mg, 0.0780 mmol) を N,N-ジメチルホルムアミド (0.4 ml) に溶解し、水素化ナトリウム (6 mg) を加え、室温で 15 分間攪拌した。これにフェニル N-(2-チアゾリル)カルバメート (30 mg, 0.1362 mmol) を加え、80°C で 2 時間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾液を減圧留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン・酢酸エチル・エタノール系) に付し、得られた結晶をエタノールに懸濁、これをヘキサンで希釈後結晶を濾取、ヘキサンで結晶を洗浄、吸引乾燥後、淡黄色結晶として標題化合物 (23 mg, 0.0515 mmol, 66.04%) を得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 3.94(6H, s), 6.42(1H, d, J = 5.2 Hz), 6.68(1H, d, J = 3.4 Hz), 7.08(1H, d, J = 4.0 Hz), 7.17(1H, d, J = 8.8 Hz), 7.38(1H, s), 7.46-7.48(2H, m), 7.56(1H, s), 8.07(1H, d, J = 3.4 Hz), 8.43(1H, d, J = 5.2 Hz), 8.65(1H, d, J = 8.8 Hz), 13.13(1H, brs).

実施例 332

4 - (1 - シクロプロピルカルバモイル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ) - 6, 7 - ジメトキシキノリン

4 - (1 H - インドール - 5 - イルオキシ) - 6, 7 - ジメトキシキノリン (50 mg, 0.1560 mmol), 水素化ナトリウム (8 mg, 0.1873 mmol), フェニル N - シクロプロピルカルバメート (30 mg, 0.1716 mmol) を用いて実施例 310 と同様の反応を行い、淡赤色結晶として標題化合物 (30 mg, 0.0744 mmol, 47.64%) を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.71(2H, m), 0.94(2H, m), 2.91(1H, m), 4.06(3H, s), 4.07(3H, s), 5.79(1H, brs), 6.41(1H, d, J = 5.2 Hz), 6.63(1H, d, J = 3.2 Hz), 7.16(1H, dd, J = 2.4 Hz, 8.8 Hz), 7.26(1H, s), 7.39 - 7.43(2H, m), 7.63(1H, s), 8.26(1H, d, J = 8.8 Hz), 8.45(1H, d, J = 5.2 Hz).

実施例 333

4 - [1 - (2 - フルオロエチルカルバモイル) 1 H - インドール - 5 - イルオキシ] - 6, 7 - ジメトキシキノリン

4 - (1 H - インドール - 5 - イルオキシ) - 6, 7 - ジメトキシキノリン (75 mg, 0.3122 mmol), 水素化ナトリウム (13 mg, 0.3278 mmol), フェニル N - (2 - フルオロエチル) カルバメート (45 mg, 0.3278 mmol) を用いて実施例 310 と同様の反応を行い、酢酸エチル・テトラヒドロフランで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残さをシリカゲルに吸着させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン・酢酸エチル系) に付し、無色結晶として標題化合物 (24 mg, 0.0586 mmol, 18.78%) を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.56(1H, q, J = 5.0 Hz), 3.63(1H, q, J = 5.0 Hz), 3.92(3H, s), 3.96(3H, s), 4.53(1H, t, J = 5.0 Hz), 4.65(1H, t, J = 5.0 Hz), 6.39(1H, d, J = 5.0 Hz), 6.71(1H, d, J = 3.8 Hz), 7.17(1H, dd, J = 2.0 Hz, 8.8 Hz), 7.40(1H, s), 7.49(1H, d, J = 2.0 Hz), 7.55(1H, s), 7.96(1H, d, J = 3.8 Hz), 8.34(1H, d, J = 8.8 Hz), 8.42(1H, d, J = 5.0 Hz), 8.48(1H, t, J = 5.0 Hz).

実施例 334

6, 7-ジメトキシ-4-(5-(1-(4-フルオロフェニルカルボニル)-インドリル)オキシ)キノリン

6, 7-ジメトキシ-4-(5-インドリルオキシ)キノリン (25 mg, 0.0780 mmol, W09717329, P.52 に記載) をトルエン (1.6 ml) に溶解し、4-フルオロフェニル イソシアネート (22 ml, 0.1951 mmol, 2.5 eqM) を加え、窒素雰囲気下 5 時間 30 分加熱還流した。放冷後反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル系) で精製した。得られた結晶をエタノールに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し、結晶を濾取、ヘキサン洗浄、吸引乾燥することにより、無色結晶として標題化合物 (18 mg, 0.0393 mmol, 50.44 %) を得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm) : 4.05 (3H, s), 4.07 (3H, s), 6.43 (1H, d, J = 5.6 Hz), 6.72 (1H, d, J = 3.4 Hz), 7.12 (2H, t, J = 8.8 Hz), 7.22 (1H, dd, J = 2.0, 8.8 Hz), 7.43 (3H, m), 7.53 (2H, m), 7.62 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.63 (1H, s), 8.29 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.46 (1H, d, J = 5.6 Hz).

実施例 3 3 5

6, 7-ジメトキシ-4-[5-(1-(4-フルオロフェニルカルバモイル)-インドリル)オキシ]キノリン

6, 7-ジメトキシ-(4-(5-インドリルオキシ)キノリン (20 mg, 0.0620 mmol) を用いて実施例 3 3 4 と同様の反応を行うことにより、淡黄色結晶として標題化合物 (18 mg, 0.0392 mmol, 63.19 %) を得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm) : 3.30 (2H, t, J = 8.4 Hz), 4.05 (3H, s), 4.06 (3H, s), 4.12 (2H, t, J = 8.4 Hz), 6.45 (1H, d, J = 5.2 Hz), 6.47 (1H, brs), 7.01-7.07 (4H, m), 7.42 (2H, dd, J = 9.2, 13.2 Hz), 7.43 (1H, s), 7.57 (1H, s), 8.04 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.48 (1H, d, J = 5.2 Hz).

中間体は以下のように合成した。

製造例 3 3 5-1

6, 7-ジメトキシ-4-(5-インドリルオキシ)キノリン

6, 7-ジメトキシ-4-(5-インドリルオキシ)キノリン (30 mg, 0.0780

mmol, W09717329, P.52 に記載) をトリフルオロ酢酸 (0.9 ml) に溶解し、氷冷下トリエチルシラン (45 ml, 0.2808 mmol, 3.0 eqM) を加え、窒素雰囲気下室温で4時間30分攪拌した。放冷後反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水で中和し、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-エタノール系) で精製し、淡黄色結晶として標題化合物 (20 mg, 0.0620 mmol, 66.28 %) を得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm) : 3.08 (2H, t, J = 8.4 Hz), 3.65 (2H, t, J = 8.4 Hz), 4.06 (6H, s), 6.48 (1H, d, J = 5.4 Hz), 6.69 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.84 (1H, dd, J = 1.6, 8.4 Hz), 6.95 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.49 (1H, s), 7.60 (1H, s), 8.48 (1H, d, J = 5.4 Hz).

実施例 3 3 6

N—(4—(6—シアノ—7—(2—メトキシエトキシ)—4—キノリル) オキシフェニル)—N'—(3—メチルチオプロピル) ウレア

実施例 1 1 と同様の手法により、フェニル N—(4—(6—シアノ—7—(2—メトキシエトキシ)—4—キノリル) オキシフェニル) カルバメート (40mg, 0.088mmol) と 3—(メチルチオ) プロピルアミンから表記化合物 (35.7mg, 0.077mmol, 87.1%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) □ (ppm): 1.68 (2H, m), 2.04 (3H, s), 3.16 (2H, m), 3.18-3.35 (2H, m), 3.36 (3H, s), 3.76-3.79 (2H, m), 4.40-4.42 (2H, m), 6.23 (1H, t, J=5.6Hz), 6.48 (1H, d, J=5.2Hz), 7.16 (2H, d, J=9.2Hz), 7.52 (2H, d, J=9.2Hz), 7.61 (1H, s), 8.59 (1H, s), 8.70 (1H, d, J=4.0Hz), 8.75 (1H, s).

実施例 3 3 7

N—(4—(6—シアノ—7—(2—メトキシエトキシ)—4—キノリル) オキシフェニル)—N'—(3—メチルスルフォニルプロピル) ウレア

実施例 1 1 と同様の手法により、フェニル N—(4—(6—シアノ—7—(2—メトキシエトキシ)—4—キノリル) オキシフェニル) カルバメート (50mg, 0.11mmol) と 3—(メタンスルフォニル) プロピルアミンから表記化合物 (32.4mg,

0.065mmol, 59.2%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.85 (2H, m), 2.97 (3H, s), 3.11 (2H, m), 3.21 (2H, m), 3.36 (3H, s), 3.77 (2H, m), 4.41 (2H, m), 6.30 (1H, m), 6.48 (1H, d, J=5.6Hz), 7.16 (2H, d, J=8.8Hz), 7.53 (2H, d, J=8.8Hz), 7.61 (1H, s), 8.67 (1H, s), 8.70 (1H, d, J=5.2Hz), 8.75 (1H, s).

実施例 3 3 8

N—(4—(6—シアノ—7—(2—メトキシエトキシ)—4—キノリル)オキシフェニル)—N'—(メチルスルフォニル)ウレア

窒素雰囲気下、水素化ナトリウム(11mg, 0.275mmol)をテトラヒドロフラン(8ml)に懸濁させ、氷水浴冷却下にメタンスルフォニルアミド(31.4mg, 0.330mmol)を加えた後、室温にて10分攪拌した。フェニル N—(4—(6—シアノ—7—(2—メトキシエトキシ)—4—キノリル)オキシフェニル)カルバメート(50mg, 0.110mmol)を加え60℃にて1時間攪拌した。不溶物をろ去し、減圧濃縮後、テトラヒドロフラン—ヘキサン(1:2)を加えて結晶化させ、表記化合物(37.6mg, 0.082mmol, 75.0%)を灰白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 2.75 (3H, s), 3.36 (3H, s), 3.77 (2H, m), 4.41 (2H, m), 6.47 (1H, d, J=5.2Hz), 7.05 (1H, d, J=8.8Hz), 7.61 (2H, d, J=8.8Hz), 7.64 (1H, s), 8.44 (1H, s), 8.69 (2H, d, J=5.2Hz), 8.75 (1H, s).

実施例 3 3 9

メチル 4—(4—(((4—フルオロアニリノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)—7—メトキシ—6—キノリンカルボキシレート

実施例 10と同様の手法により、4—(4—アミノフェノキシ)—7—メトキシ—6—メトキシカルボニルキノリン(486mg, 1.5mmol)と4—フルオロフェニルイソシアネートから表記化合物(600mg, 1.3mmol, 86.8%)を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.85 (3H, s), 3.96 (3H, s), 6.46 (1H, d, J=5.2Hz), 7.12 (2H, m), 7.23 (2H, d, J=8.8Hz), 7.46 (2H, m), 7.51 (1H, s), 7.58 (2H, d, J=8.8Hz), 8.59 (1H, s), 8.67 (1H, d, J=5.2Hz), 8.73 (1H, s), 8.82 (1H, s).

出発物質は以下の方法で合成した。

製造例 3 3 9 - 17-メトキシ-6-メトキシカルボニル-4-(4-ニトロフェノキシ)キノリン

WO 0 0 5 0 4 0 5 に記載の 4-クロロ-7-メトキシ-6-メトキシカルボニルキノリン ヒドロクロリド(5.19g, 18.0mmol) から、製造例 1 1 と同様の手法により表記化合物(1.743g, 4.91mmol, 27.2%) を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 3.97 (3H, s), 4.07 (3H, s), 6.62 (1H, d, J=5.2Hz), 7.32 (2H, d, J=9.2Hz), 7.55 (1H, s), 8.36 (2H, d, J=9.2Hz), 8.69 (1H, s), 8.76 (1H, d, J=5.2Hz).

製造例 3 3 9 - 24-(4-アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-メトキシカルボニルキノリン

製造例 1 0 と同様にして 7-メトキシ-6-メトキシカルボニル-4-(4-ニトロフェノキシ)キノリン(1.73g, 4.88mmol) から表記化合物(1.053g, 3.25mmol, 66.5%) を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm) : 3.97 (3H, s), 4.04 (3H, s), 6.42 (1H, d, J=5.2Hz), 6.76 (2H, m), 6.98 (2H, m), 7.48 (1H, s), 8.61 (1H, d, J=5.2Hz), 8.83 (1H, s).

実施例 3 4 0メチル 7-メトキシ-4-(4-(((1, 3-チアゾール-2-イルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-6-キノリンカルボキシレート

実施例 1 3 1 と同様の手法により、4-(4-アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-メトキシカルボニルキノリン(486mg, 1.5mmol) とフェニル N-(1, 3-チアゾール-2-イル)カルバメートから表記化合物(306mg, 0.68mmol, 45.3%) を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.85 (3H, s), 3.97 (3H, s), 6.47 (1H, d, J=5.2Hz), 7.11 (1H, br), 7.27 (2H, d, J=9.2Hz), 7.37 (1H, br), 7.52 (1H, s), 7.61 (2H, d, J=9.2Hz), 8.59 (1H, s), 8.67 (1H, d, J=5.2Hz), 9.11 (1H, br), 10.53 (1H, br).

実施例 3 4 14 - (4 - (((4 - フルオロアニリノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキシリック アシド

メチル 4 - (4 - (((4 - フルオロアニリノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキシレート (300mg, 0.65mmol) にメタノール (9ml)、2 規定水酸化ナトリウム水溶液 (3ml) を加え、室温で 2 時間、60℃ にて 20 分間攪拌した。反応液を室温まで放冷し、1 規定塩酸を加えて中和後、メタノール (6ml)、水 (6ml) を加えて一晩攪拌し、析出した淡褐色結晶をろ取、減圧乾燥し、表記化合物 (227mg, 0.51mmol, 78.0%) を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm): 3.97 (3H, s), 6.49 (1H, d, J=5.2Hz), 7.11 (2H, m), 7.23 (2H, d, J=8.8Hz), 7.46 (2H, m), 7.49 (1H, s), 7.58 (2H, d, J=8.8Hz), 8.57 (1H, s), 8.67 (1H, d, J=5.2Hz), 8.75 (1H, s), 8.84 (1H, s).

実施例 3 4 27 - メトキシ - 4 - (4 - (((1, 3 - チアゾール - 2 - イルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 6 - キノリンカルボキシリック アシド

実施例 3 4 1 と同様の手法により、メチル 7 - メトキシ - 4 - (4 - (((1, 3 - チアゾール - 2 - イルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 6 - キノリンカルボキシレート (263mg, 0.58mmol) から表記化合物 (243mg, 0.56mmol, 95.4%) を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm): 4.00 (3H, s), 6.63 (1H, d, J=5.2Hz), 7.10 (1H, d, J=3.6Hz), 7.31 (2H, d, J=8.8Hz), 7.36 (1H, d, J=3.6Hz), 7.57 (1H, s), 7.65 (2H, d, J=8.8Hz), 8.62 (1H, s), 8.78 (1H, d, J=5.2Hz), 9.64 (1H, s).

実施例 3 4 32 - プロピル 4 - (4 - (((4 - フルオロアニリノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキシレート

4 - (4 - (((4 - フルオロアニリノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキシリック アシド (84mg, 0.19mmol) をジメチルホルムアミド (1ml) に溶解後、氷冷攪拌下 1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルア

ミノプロピル) カルボジイミド ヒドロクロリド(54mg, 0.28mmol)、1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール 1水和物(38mg, 0.28mmol)、トリエチルアミン(0.079ml, 0.56mmol)、2-プロパノール(0.15ml)を加えて室温で一晩攪拌した。反応液をそのままシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; 酢酸エチル)に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶をろ取、通風乾燥することにより、表記化合物(15.0mg, 0.03mmol, 16%)を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.32 (6H, d, J=6.4Hz), 3.95 (3H, s), 5.15 (1H, m), 6.45 (1H, d, J=5.2Hz), 7.11 (2H, m), 7.23 (2H, d, J=9.2Hz), 7.46 (2H, m), 7.50 (1H, s), 7.58 (2H, d, J=9.2Hz), 8.48 (1H, s), 8.66 (1H, d, J=5.2Hz), 8.73 (1H, s), 8.82 (1H, s).

実施例 3 4 4

2-メトキシエチル 4-(4-(((4-フルオロアニリノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシレート

4-(4-(((4-フルオロアニリノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシリック アシド(84mg, 0.19mmol)をジメチルホルムアミド(1ml)に溶解後、氷冷攪拌下1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド ヒドロクロリド(54mg, 0.28mmol)、1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール 1水和物(38mg, 0.28mmol)、トリエチルアミン(0.079ml, 0.56mmol)、2-メトキシエタノール(0.15ml)を加えて室温で一晩攪拌した。反応液をそのままシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; 酢酸エチル)に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶をろ取、通風乾燥することにより、表記化合物(47.1mg, 0.093mmol, 49.6%)を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.29 (3H, s), 3.65 (2H, m), 3.96 (3H, s), 4.40 (2H, m), 6.46 (1H, d, J=5.2Hz), 7.11 (2H, m), 7.24 (2H, d, J=8.8Hz), 7.46 (2H, m), 7.51 (1H, s), 7.58 (2H, d, J=8.8Hz), 8.56 (1H, s), 8.67 (1H, d, J=5.2Hz), 8.73 (1H, s), 8.81 (1H, s).

実施例 3 4 5

2-メトキシエチル 7-メトキシ-4-(4-(((1,3-チアゾール-2-イルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-6-キノリンカルボキシレート

7-メトキシ-4-(4-(((1,3-チアゾール-2-イルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-6-キノリンカルボキシリック アシド(87.3mg, 0.20mmol)をジメチルホルムアミド(1ml)に溶解後、氷冷攪拌下1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド ヒドロクロリド(58mg, 0.30mmol)、1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール 1水和物(41mg, 0.30mmol)、トリエチルアミン(0.084ml, 0.60mmol)、2-メトキシエチルアミン(0.052ml, 0.60mmol)を加えて室温で5時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配、有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒留去後、酢酸エチル、次いでヘキサンを加えて結晶を析出させ、ろ取、減圧乾燥し、表記化合物(24.4mg, 0.049mmol, 24.7%)を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.29 (3H, s), 3.48 (4H, s), 4.02 (3H, s), 6.47 (1H, d, J=5.2Hz), 7.11 (1H, br), 7.26 (2H, d, J =8.8Hz), 7.37 (1H, br), 7.51 (1H, s), 7.61 (2H, d, J=8.8Hz), 8.44 (1H, s), 8.62 (1H, s), 8.65 (1H, d, J=5.2Hz), 9.11 (1H, s), 10.54 (1H, s).

実施例 3 4 6

N 6-メトキシ-7-メトキシ-4-(4-(((1,3-チアゾール-2-イルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-6-キノリンカルボキサミド

7-メトキシ-4-(4-(((1,3-チアゾール-2-イルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-6-キノリンカルボキシリック アシド(55mg, 0.13mmol)とメトキシルアミン ヒドロクロリドから、実施例 3 4 5と同様な手法により、表記化合物(36.1mg, 0.078mmol, 61.5%)を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.73 (3H, s), 3.97 (3H, s), 6.47 (1H, d, J=5.2Hz), 7.11 (1H, br), 7.25 (2H, d, J=8.8Hz), 7.37 (1H, br), 7.48 (1H, s), 7.62 (2H, d, J=8.8Hz), 8.44 (1H, s), 8.65 (1H, d, J=5.2Hz), 9.11 (1H, s), 11.44 (1H, s).

実施例 3 4 7

4-(4-(2,4-ジフルオロアニリノ)カルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

実施例 10 と同様の方法で 4-(4-アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド(50mg, 0.16mmol) と 2,4-ジフルオロフェニル イソシアネートから表記化合物(59.9mg, 0.13mmol, 79.8%) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm) : 4.00 (3H, s), 6.46 (1H, d, J=5.2Hz), 7.03 (1H, m), 7.23 (2H, d, J=8.8Hz), 7.33 (1H, m), 7.50 (1H, s), 7.58 (2H, d, J=8.8Hz), 7.72 (1H, s), 7.84 (1H, s), 8.07 (1H, m), 8.52 (1H, s), 8.64 (1H, d, J=5.2Hz), 8.67 (1H, s), 9.16 (1H, s).

出発物質は以下の方法で合成した。

製造例 347-1

4-(4-アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

製造例 14 に記載された 4-(4-アミノフェノキシ)-6-シアノ-7-メトキシキノリン(4.76g, 11.6mmol) から実施例 112 と同様の手法により表記化合物(1.56g, 5.0mmol, 43.4%) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm) : 4.00 (3H, s), 5.15 (2H, m), 6.39 (1H, d, J=5.2Hz), 6.65 (2H, d, J=8.8Hz), 6.92 (2H, d, J=8.8Hz), 7.46 (1H, s), 7.70 (1H, s), 7.83 (1H, s), 8.60 (1H, d, J=5.2Hz), 8.66 (1H, s).

実施例 348

4-(4-(4-フルオロアニリノ)カルボニル)-4-メチルアミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

実施例 10 と同様の方法で 7-メトキシ-4-(4-メチルアミノフェノキシ)-6-キノリンカルボキサミド(288mg, 0.89mmol) と 4-フルオロフェニル イソシアネートから表記化合物(265mg, 0.58mmol, 64.6%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm) : 3.29 (3H, s), 4.00 (3H, s), 6.65 (1H, d, J=5.2Hz), 7.06 (2H, m), 7.32 (2H, d, J=8.8Hz), 7.41-7.48 (4H, m), 7.51 (1H, s), 7.73 (1H, s), 7.85 (1H, s), 8.23 (1H, s), 8.67 (1H, s), 8.69 (1H, d, J=5.2Hz).

出発物質は以下の方法で合成した。

製造例 3 4 8 - 17-メトキシ-4-(4-メチルアミノフェノキシ)-6-キノリンカルボキサミド

4-メチルアミノフェノール(1.04g, 8.45mmol)をジメチルスルホキシド(10ml)に溶解させ、室温にて水素化ナトリウム(290mg, 8.45mmol)を徐々に加えて20分間攪拌した。製造例 1 5 2 - 3 で得られた7-メトキシ-4-クロロ-6-キノリンカルボキサミド(1.00g, 4.23mmol)を加え、100℃にて3時間攪拌下に加熱した。室温まで放冷し、反応液を酢酸エチルと水で分配、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; 酢酸エチル)に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶をろ取、通風乾燥することにより、表記化合物(815mg, 2.52mmol, 59.6%)を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 2.88 (3H, s), 4.09 -4.16 (4H, m), 5.88 (1H, br), 6.45 (1H, d, J=5.6Hz), 6.68 (2H, m), 7.01 (2H, m), 7.51 (1H, s), 7.80 (1H, br), 8.61 (1H, d, J=5.6Hz), 9.31 (1H, s).

実施例 3 4 97-メトキシ-4-(4-((2-チアゾリルアミノ)カルボニル)-4-メチルアミノフェノキシ)-6-キノリンカルボキサミド

実施例 1 3 1 と同様の方法で6-カルバモイル-7-メトキシ-4-(4-メチルアミノフェノキシ)キノリン(50mg, 0.16mmol)とフェニル N-(1, 3-チアゾール-2-イル)カルバメートから表記化合物(33.0mg, 0.073mmol, 47.5%)を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.37 (3H, s), 4.02 (3H, s), 6.64 (1H, br), 7.02 (1H, br), 7.30 -7.33 (3H, m), 7.47 (2H, d, J=8.8Hz), 7.51 (1H, s), 7.72 (1H, s), 7.85 (1H, s), 8.67 (1H, s), 8.69 (1H, d, J=5.2Hz).

実施例 3 5 04-(4-(シクロプロピルアミノカルボニル)-4-メチルアミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

実施例 11 と同様の手法により、4-ニトロフェニル N-(4-(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシフェニル)-N-メチルカルバメート (73mg, 0.15mmol) とシクロプロピルアミンから表記化合物 (30.0mg, 0.073mmol, 49.4%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm) : 0.41 (2H, m), 0.54 (2H, m), 2.50 (1H, m), 3.16 (3H, s), 4.03 (3H, s), 6.27 (1H, d, J=2.8Hz), 6.60 (1H, d, J=5.6Hz), 7.27 (2H, m), 7.36 (2H, m), 7.52 (1H, s), 7.73 (1H, s), 7.85 (1H, s), 8.66 (1H, s), 8.69 (1H, d, J=5.6Hz).

出発物質は以下の方法で合成した。

製造例 350-1

4-ニトロフェニル N-(4-(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシフェニル)-N-メチルカルバメート

製造例 17 と同様の方法で 6-カルバモイル-7-メトキシ-4-(4-メチルアミノフェノキシ)キノリン (323mg, 1.00 mmol) と 4-ニトロフェニル クロロフォルメートから表記化合物 (373mg, 0.076mmol, 76.4%) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm) : 3.47 (3H, s), 4.15 (3H, s), 5.89 (1H, br), 6.56 (1H, d, J=5.6Hz), 7.23 -7.45 (6H, m), 7.56 (1H, s), 7.82 (1H, s), 8.27 (2H, d, J=8.8Hz), 8.69 (1H, d, J=5.6Hz), 9.29 (1H, s).

実施例 351

7-メトキシ-4-(4-((3-メチルチオプロピルアミノ)カルボニル)-4-メチルアミノフェノキシ)-6-キノリンカルボキサミド

実施例 11 と同様の手法により、4-ニトロフェニル N-(4-(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシフェニル)-N-メチルカルバメート (73mg, 0.15mmol) と 3-(メチルチオ)プロピルアミンから表記化合物 (44.8mg, 0.099mmol, 65.9%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm) : 1.64 (2H, m), 2.01 (3H, s), 2.42 (2H, m), 3.09 (2H, m), 3.16 (3H, s), 4.01 (3H, s), 6.17 (1H, t, J=5.6Hz), 6.59 (1H, d, J=5.2Hz), 7.28 (2H, d, J=8.8Hz), 7.37 (2H, d, J=8.8Hz), 7.50 (1H, s), 7.72 (1H, s), 7.84 (1H, s), 8.65 (1H, s), 8.67 (1H, d, J=5.2Hz).

実施例 3 5 2

4 - (4 - ((3 - メチルスルフォニルプロピルアミノ) カルボニル) - 4 - メチルアミノフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

実施例 1 1 と同様の手法により、4 - ニトロフェニル N - (4 - (6 - カルバモイル - 7 - メトキシ - 4 - キノリル) オキシフェニル) - N - メチルカルバメート (73mg, 0.15mmol) と 3 - (メチルスルフォニル) プロピルアミンから表記化合物 (42.7mg, 0.088mmol, 58.7%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm) : 1.81 (2H, m), 2.94 (3H, s), 3.06 (2H, m), 3.12 (2H, m), 3.17 (3H, s), 4.01 (3H, s), 6.26 (1H, t, J=5.6Hz), 6.60 (1H, d, J=5.2Hz), 7.28 (2H, d, J=8.8Hz), 7.39 (2H, d, J=8.8Hz), 7.51 (1H, s), 7.72 (1H, s), 7.84 (1H, s), 8.65 (1H, s), 8.68 (1H, d, J=5.2Hz).

実施例 3 5 3

4 - (3 - フルオロ - 4 - ((3 - メチルチオプロピルアミノ) カルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

実施例 1 1 と同様の手法により、4 - フェニル N - (4 - (6 - カルバモイル - 7 - メトキシ - 4 - キノリル) オキシ - 2 - フルオロフェニル) カルバメート (89.5mg, 0.20mmol) と 3 - (メチルチオ) プロピルアミンから表記化合物 (71.1mg, 0.155mmol, 77.5%) を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm) : 1.69 (2H, m), 2.04 (3H, s), 2.04 - 2.05 (2H, m), 3.17 (2H, m), 4.01 (3H, s), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 6.65 (1H, t, J=6.0Hz), 7.05 (1H, d, J=9.6Hz), 7.30 (1H, dd, J=2.8, 11.6Hz), 7.49 (1H, s), 7.71 (1H, s), 7.83 (1H, s), 8.21 (1H, m), 8.33 (1H, s), 8.64 - 8.65 (2H, m).

出発物質は以下の方法で合成した。

製造例 3 5 3 - 1

フェニル N - (4 - (6 - カルバモイル - 7 - メトキシ - 4 - キノリル) オキシ - 2 - フルオロフェニル) カルバメート

製造例 1 7 と同様の方法で 6 - カルバモイル - 7 - メトキシ - 4 - (3 - フルオロ - 4 - アミノフェノキシ) キノリン (752mg, 2.30mmol) から表記化合物 (391.5mg, 0.875mmol, 38.1%) を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 4.14 (3H, s), 5.92 (1H, s), 6.52 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 7.02 (2H, m), 7.21 -7.31 (4H, m), 7.43 (2H, m), 7.55 (1H, s), 7.81 (1H, s), 8.23 (1H, br), 8.68 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 9.27 (1H, s).

実施例 3 5 4

4 - (3 - フルオロ - 4 - ((3 - メチルスルフォニルプロピルアミノ) カルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

実施例 1 1 と同様の手法により、4 - フェニル N - (4 - (6 - カルバモイル - 7 - メトキシ - 4 - キノリル) オキシ - 2 - フルオロフェニル) カルバメート (89.5mg, 0.20mmol) と 3 - (メチルスルフォニル) プロピルアミンから表記化合物 (41.3mg, 0.084mmol, 42.1%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 1.85 (2H, m), 2.97 (3H, s), 3.12 (2H, m), 3.21 (2H, m), 4.01 (3H, s), 6.51 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 6.73 (1H, t, $J=5.6\text{Hz}$), 7.05 (1H, d, $J=9.6\text{Hz}$), 7.31 (1H, dd, $J=2.8, 11.6\text{Hz}$), 7.50 (1H, s), 7.72 (1H, s), 7.83 (1H, s), 8.20 (1H, m), 8.40 (1H, s), 8.64 -8.66 (2H, m).

実施例 3 5 5

4 - (3 - フルオロ - 4 - ((2, 2, 2 - トリフルオロエチルアミノ) カルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

実施例 1 1 と同様の手法により、フェニル N - (4 - (6 - カルバモイル - 7 - メトキシ - 4 - キノリル) オキシ - 2 - フルオロフェニル) カルバメート (67mg, 0.15mmol) と 2, 2, 2 - トリフルオロエチルアミンから表記化合物 (47.4mg, 0.105mmol, 69.9%) を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 3.96 (2H, m), 4.02 (3H, s), 6.53 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 7.09 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.17 (1H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 7.35 (1H, dd, $J=2.8, 11.6\text{Hz}$), 7.50 (1H, s), 7.72 (1H, s), 7.84 (1H, s), 8.16 (1H, m), 8.51 (1H, s), 8.64-8.67 (2H, m).

実施例 3 5 6

4 - (4 - ((3 - エトキシプロピルアミノ) カルボニル) アミノ - 3 - フルオロフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

実施例 1 1 と同様の手法により、フェニル N - (4 - (6 - カルバモイル -

7-メトキシ-4-キノリル) オキシ-2-フルオロフェニル) カルバメート (67mg, 0.15mmol) と 3-エトキシプロピルアミンから表記化合物 (45.2mg, 0.099mmol, 66.0%) を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm) : 1.10 (3H, t, J=7.2Hz), 1.65 (2H, m), 3.14 (2H, q, J=7.2Hz), 3.35-3.44 (4H, m), 4.01 (3H, s), 6.52 (1H, d, J=5.2Hz), 6.61 (1H, m), 7.05 (1H, d, J=8.8Hz), 7.31 (1H, dd, J=2.8, 11.6Hz), 7.50 (1H, s), 7.72 (1H, s), 7.84 (1H, s), 8.22 (1H, m), 8.35 (1H, s), 8.64-8.67 (2H, m).

実施例 3 5 7

4-(3-フルオロ-4-((2-フルオロエチルアミノ)カルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

実施例 1 1 と同様の手法により、フェニル N-(4-(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)カルバメート (33mg, 0.074mmol) と 2-フルオロエチルアミン ヒドロクロリドから表記化合物 (23.9mg, 0.057mmol, 77.8%) を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm) : 3.08 (2H, m), 4.02 (3H, s), 4.40 (1H, t, J=5.2Hz), 4.52 (1H, t, J=5.2Hz), 6.55 (1H, d, J=5.2Hz), 6.88 (1H, m), 7.08 (1H, d, J=9.2Hz), 7.33 (1H, dd, J=2.8, 11.6Hz), 7.51 (1H, s), 7.74 (1H, s), 7.85 (1H, s), 8.21 (1H, m), 8.51 (1H, s), 8.65 (1H, s), 8.67 (1H, d, J=5.2Hz).

実施例 3 5 8

4-(4-((3-クロロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ-3-フルオロフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

実施例 1 1 と同様の手法により、フェニル N-(4-(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)カルバメート (33mg, 0.074mmol) と 3-クロロプロピルアミンから表記化合物 (22.0mg, 0.049mmol, 66.8%) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm) : 1.89 (2H, m), 3.22 (2H, m), 3.68 (2H, m), 4.01 (3H, s), 6.52 (1H, d, J=5.2Hz), 6.71 (1H, m), 7.06 (1H, d, J=8.8Hz), 7.31 (1H, dd, J=2.8, 11.6Hz), 7.50 (1H, s), 7.72 (1H, s), 7.84 (1H, s), 8.20

(1H, m), 8.37 (1H, s), 8.64 -8.66 (2H, m).

実施例 3 5 9

4 - (3 - フルオロ - 4 - ((3 - フルオロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ
フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

実施例 1 1 と同様の手法により、フェニル N - (4 - (6 - カルバモイル - 7 - メトキシ - 4 - キノリル) オキシ - 2 - フルオロフェニル) カルバメート (67mg, 0.15mmol) と 3 - フルオロプロピルアミン ヒドロクロリドから表記化合物 (7.9mg, 0.018mmol, 12.2%) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm) : 1.82 (2H, m), 3.20 (2H, m), 4.01 (3H, s), 4.44 (1H, t, J=6.0Hz), 4.55 (1H, t, J=6.0Hz), 6.52 (1H, d, J=5.2Hz), 6.69 (1H, m), 7.06 (1H, d, J=8.8Hz), 7.31 (1H, dd, J=2.8, 11.6Hz), 7.50 (1H, s), 7.72 (1H, s), 7.84 (1H, s), 8.21 (1H, m), 8.38 (1H, s), 8.64 -8.66 (2H, m).

実施例 3 6 0

7 - (2 - メトキシエトキシ) - 4 - (4 - ((3 - メトキシプロピルアミノ) カ
ルボニル) アミノフェノキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド

実施例 1 1 と同様の手法により、フェニル N - (4 - (6 - カルバモイル - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 4 - キノリル) オキシフェニル) カルバメート (50mg, 0.106mmol) と 3 - メトキシプロピルアミンから表記化合物 (35.2mg, 0.075mmol, 71.1%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm) : 1.66 (2H, m), 3.13 (2H, m), 3.23 (3H, s), 3.28-3.34 (2H, m), 3.36 (3H, s), 3.79 (2H, m), 4.40 (2H, m), 6.16 (1H, m), 6.43 (1H, d, J=5.6Hz), 7.15 (2H, d, J=8.8Hz), 7.51 (2H, d, J=8.8Hz), 7.54 (1H, s), 7.79 (1H, s), 7.81 (1H, s), 8.60 (1H, s), 8.63 (1H, d, J=5.6Hz), 8.77 (1H, s).

出発物質は以下の方法で合成した。

製造例 3 6 0 - 1

4 - (4 - アミノフェノキシ) - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 6 - キノリン
カルボキサミド

製造例 1 0 に記載した 4 - (4 - アミノフェノキシ) - 6 - シアノ - 7 - (2

ーメトキシエトキシ)キノリン(3.448g, 9.67mmol)から、実施例112と同様な手法により、表記化合物(1.303g)を褐色結晶として得た。このまま次反応に用いた。

製造例360-2

4-フェニル N-(4-(6-カルバモイル-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)カルバメート

製造例17と同様の方法で4-(4-アミノフェノキシ)-7-(2-メトキシエトキシ)-6-キノリンカルボキサミド(1.303g, 3.69mmol)から表記化合物(1.462g, 3.09mmol, 83.7%)を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 3.48 (3H, s), 3.89 (2H, m), 4.44 (2H, m), 5.87 (1H, s), 6.50 (1H, d, J=5.6Hz), 7.16 -7.29 (7H, m), 7.42 (2H, m), 7.58 (1H, s), 7.60 (1H, s), 8.10 (1H, s), 8.64 (1H, d, J=5.6Hz), 9.31 (1H, s).

実施例361

4-(4-((2-フルオロエチルアミノ)カルボニル)アミノフェノキシ)-7-(2-メトキシエトキシ)-6-キノリンカルボキサミド

実施例11と同様の手法により、フェニル N-(4-(6-カルバモイル-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)カルバメート(47.3mg, 0.10mmol)と2-フルオロエチルアミン ヒドロクロリドから表記化合物(33.1mg, 0.075mmol, 74.8%)を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.26-3.38 (5H, m), 3.79 (2H, m), 4.38-4.41 (3H, m), 4.51 (1H, t, J=5.2Hz), 6.39 (1H, m), 6.43 (1H, d, J=5.2Hz), 7.17 (2H, d, J=8.8Hz), 7.50 -7.54 (3H, m), 7.79 (1H, s), 7.81 (1H, s), 8.63 (1H, d, J=5.2Hz), 8.71 (1H, s), 8.77 (1H, s).

実施例362

4-(4-((3-フルオロプロピルアミノ)カルボニル)アミノフェノキシ)-7-(2-メトキシエトキシ)-6-キノリンカルボキサミド

実施例11と同様の手法により、フェニル N-(4-(6-カルバモイル-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)カルバメート(47.3mg, 0.10mmol)と3-フルオロプロピルアミン ヒドロクロリドから表記

化合物 (8.0mg, 0.018mmol, 17.5%) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm) : 1.76-1.87 (2H, m), 3.17 (2H, m), 3.36 (3H, s), 3.79 (2H, m), 4.38-4.45 (3H, m), 4.55 (1H, m), 6.24 (1H, m), 6.43 (1H, d, J=5.2Hz), 7.16 (2H, d, J=8.8Hz), 7.51 (2H, d, J=8.8Hz), 7.53 (1H, s), 7.79 (1H, s), 7.81 (1H, s), 8.62-8.64 (2H, m), 8.77 (1H, s).

実施例 3 6 3

4-(3-フルオロ-4-((3-メトキシプロピルアミノ)カルボニル)アミノフェノキシ)-7-(2-メトキシエトキシ)-6-キノリンカルボキサミド

実施例 1 1 と同様の手法により、フェニル N-(4-(6-カルバモイル-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)カルバメート (50mg, 0.102mmol) と 3-メトキシプロピルアミンから表記化合物 (37.2mg, 0.076mmol, 75.2%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm) : 1.66 (2H, m), 3.16 (2H, m), 3.23 (3H, s), 3.28-3.34 (2H, m), 3.36 (3H, s), 3.79 (2H, m), 4.40 (2H, m), 6.52 (1H, d, J=5.6Hz), 6.62 (1H, m), 7.06 (1H, d, J=11.2Hz), 7.31 (1H, dd, J=2.8, 11.6Hz), 7.55 (1H, s), 7.80 (1H, s), 7.81 (1H, s), 8.22 (1H, m), 8.36 (1H, s), 8.65 (1H, d, J=5.6Hz), 8.75 (1H, s).

出発物質は以下の方法で合成した。

製造例 3 6 3-1

4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-7-(2-メトキシエトキシ)-6-キノリンカルボキサミド

製造例 1 2 に記載された 4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)キノリン (6.368g, 18.0mmol) から、実施例 1 1 2 と同様な手法により、表記化合物 (991mg) を淡黄色結晶として得た。このまま次反応に用いた。

製造例 3 6 3-2

フェニル N-(4-(6-カルバモイル-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)カルバメート

製造例 1 7 と同様の方法で 4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-7-

— (2-メトキシエトキシ)—6-キノリンカルボキサミド(991mg, 2.67mmol) から表記化合物(1.074g, 2.19mmol, 81.9%)を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 3.48 (3H, s), 3.90 (2H, m), 4.46 (2H, m), 5.88 (1H, s), 6.58 (1H, d, J=5.2Hz), 7.02 -7.06 (2H, m), 7.21 -7.30 (4H, m), 7.43 (2H, m), 7.71 (1H, s), 8.08 (1H, s), 8.27 (1H, br), 8.68 (1H, d, J=5.2Hz), 9.29 (1H, s).

実施例 3 6 4

4-(4-(3-フルオロ-(2-フルオロエチルアミノ)カルボニル)アミノフェノキシ)—7-(2-メトキシエトキシ)—6-キノリンカルボキサミド

実施例 1 1 と同様の手法により、フェニル N-(4-(6-カルバモイル—7-(2-メトキシエトキシ)—4-キノリル)オキシ—2-フルオロフェニル)カルバメート (49.1mg, 0.10mmol) と 2-フルオロエチルアミン ヒドロクロリドから表記化合物 (35.4mg, 0.077mmol, 76.9%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.36 (3H, s), 3.45 (2H, m), 3.79 (2H, m), 4.38-4.41 (3H, m), 4.52 (1H, t, J=4.8Hz), 6.52 (1H, d, J=5.2Hz), 6.87 (1H, m), 7.07 (1H, d, J=6.8Hz), 7.33 (1H, dd, J=2.8, 11.6Hz), 7.55 (1H, s), 7.79 (1H, s), 7.81 (1H, s), 8.20 (1H, m), 8.49 (1H, s), 8.65 (1H, d, J=5.2Hz), 8.75 (1H, s).

実施例 3 6 5

4-(4-(3-フルオロ-(2-フルオロプロピルアミノ)カルボニル)アミノフェノキシ)—7-(2-メトキシエトキシ)—6-キノリンカルボキサミド

実施例 1 1 と同様の手法により、フェニル N-(4-(6-カルバモイル—7-(2-メトキシエトキシ)—4-キノリル)オキシ—2-フルオロフェニル)カルバメート (49.1mg, 0.10mmol) と 3-フルオロプロピルアミン ヒドロクロリドから表記化合物 (6.8mg, 0.014mmol, 14.3%) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.76-1.87 (2H, m), 3.18 (2H, m), 3.34 (3H, s), 3.79 (2H, m), 4.38 -4.45 (3H, m), 4.55 (1H, m), 6.52 (1H, d, J=5.2Hz), 6.69 (1H, m), 7.07 (1H, d, J=8.8Hz), 7.32 (1H, dd, J=2.8, 11.6Hz), 7.55 (1H, s), 7.80 (1H, s), 7.81 (1H, s), 8.21 (1H, m), 8.39 (1H, s), 8.65 (1H, d,

J=5.2Hz), 8.75 (1H, s).

実施例 3 6 6

4-(3-クロロ-4-((4-フルオロアニリノ)カルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

実施例 10 と同様の方法で 4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド(50mg, 0.145mmol) と 4-フルオロフェニル イソシアネートから表記化合物(53.6mg, 0.111mmol, 76.9%) を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm): 4.01 (3H, s), 6.55 (1H, d, J=5.2Hz), 7.14 (2H, m), 7.28 (1H, dd, J=2.4, 9.2Hz), 7.47 (2H, m), 7.51 (1H, s), 7.55 (1H, d, J=2.4Hz), 7.73 (1H, s), 7.85 (1H, s), 8.25 (1H, d, J=9.2Hz), 8.38 (1H, s), 8.65 (1H, s), 8.67 (1H, d, J=5.2Hz), 9.43 (1H, s).

出発物質は以下の方法で合成した。

製造例 3 6 6-1

4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

4-アミノ-3-クロロフェノール(1.213g, 8.45mmol) をジメチルスルホキシド(10ml)に溶解させ、室温にて水素化ナトリウム(290mg, 8.45mmol) を徐々に加えて 30 分間攪拌した。製造例 1 5 2-3 で得られた 7-メトキシ-4-クロロキノリン-6-カルボキサミド(1.00g, 4.23mmol) を加え、100℃にて 2 時間攪拌下に加熱した。室温まで放冷し、反応液を酢酸エチルと水で分配、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; 酢酸エチル/メタノール 9:1) に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、テトラヒドロフランに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶をろ取、通風乾燥することにより、表記化合物(1.216g, 3.54mmol, 83.7%) を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 4.10 (2H, s), 4.13 (3H, s), 5.90 (1H, br), 6.46 (1H, d, J=5.6Hz), 6.86 (1H, m), 6.93 (1H, dd, J=2.4, 8.4Hz), 7.13 (1H, d, J=2.4Hz), 7.53 (1H, s), 7.80 (1H, br), 8.64 (1H, d, J=5.6Hz), 9.27 (1H,

s).

実施例 3 6 7

4 - (3 - クロロ - 4 - ((2 - チアゾリルアミノ) カルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

実施例 1 3 1 と同様の方法で 4 - (4 - アミノ - 3 - クロロフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド (50mg, 0.145mmol) とフェニル N - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル) カルバメートから表記化合物 (38.3mg, 0.082mmol, 56.2%) を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm) : 4.02 (3H, s), 6.56 (1H, d, J=5.2Hz), 7.15 (1H, s), 7.31 (1H, d, J=8.0Hz), 7.40 (1H, s), 7.51 (1H, s), 7.59 (1H, s), 7.73 (1H, s), 7.85 (1H, s), 8.27 (1H, d, J=8.0Hz), 8.65 (1H, s), 8.67 (1H, d, J=5.2Hz), 11.19 (1H, s).

実施例 3 6 8

4 - (3 - クロロ - 4 - (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

実施例 1 1 と同様の手法により、フェニル N - (4 - (6 - カルバモイル - 7 - メトキシ - 4 - キノリル) オキシ - 2 - クロロフェニル) カルバメート (70mg, 0.15mmol) とシクロプロピルアミンから表記化合物 (22.4mg, 0.052mmol, 34.8%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm) : 0.41 (2H, m), 0.66 (2H, m), 2.56 (1H, m), 4.01 (3H, s), 6.51 (1H, d, J=5.6Hz), 7.18 (1H, d, J=2.8Hz), 7.23 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.48 (1H, d, J=2.8Hz), 7.50 (1H, s), 7.72 (1H, s), 7.84 (1H, s), 7.97 (1H, s), 8.25 (1H, d, J=8.8Hz), 8.64 (1H, s), 8.65 (1H, d, J=5.6Hz).

出発物質は以下の方法で合成した。

製造例 3 6 8 - 1

フェニル N - (4 - (6 - カルバモイル - 7 - メトキシ - 4 - キノリル) オキシ - 2 - クロロフェニル) カルバメート

製造例 1 7 と同様の方法で 4 - (4 - アミノ - 3 - クロロフェノキシ) - 7 -

メトキシ-6-キノリンカルボキサミド (600mg, 1.745mmol) から表記化合物 (708mg, 1.526mmol, 87.4%) を淡褐色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 4.14 (3H, s), 5.89 (1H, br), 6.50 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 7.16 (2H, dd, $J=2.4, 8.8\text{Hz}$), 7.22-7.30 (4H, m), 7.44 (2H, m), 7.55 (1H, s), 7.81 (1H, br), 8.31 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.68 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 9.27 (1H, s).

実施例 369

4-(3-クロロ-4-(2-フルオロエチルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

実施例 11 と同様の手法により、フェニル N-(4-(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ-2-クロロフェニル)カルバメート (200mg, 0.431mmol) と 2-フルオロエチルアミン ヒドロクロリド から表記化合物 (95.8mg, 0.221mmol, 51.3%) を淡褐色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 3.98 (1H, m), 3.46 (1H, m), 4.02 (3H, s), 4.42 (1H, t, $J=4.8\text{Hz}$), 4.53 (1H, dd, $J=4.8, 5.6\text{Hz}$), 6.52 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 7.23 (1H, d, $J=2.4, 8.8\text{Hz}$), 7.29 (1H, m), 7.48 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.50 (1H, s), 7.72 (1H, s), 7.84 (1H, s), 8.22-8.25 (2H, m), 8.64-8.66 (2H, m).

実施例 370

7-ベンジルオキシ-4-(4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノ-3-フルオロフェノキシ)-6-キノリンカルボキサミド

実施例 11 と同様の手法により、フェニル N-(4-(7-ベンジルオキシ-6-カルバモイル-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)カルバメート (760mg, 1.452mmol) とシクロプロピルアミン から表記化合物 (663mg, 1.363mmol, 93.9%) を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 0.41 (2H, m), 0.65 (2H, m), 2.56 (1H, m), 5.44 (2H, s), 6.54 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 6.82 (1H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 7.08 (1H, m), 7.33 (1H, dd, $J=2.8, 12.0\text{Hz}$), 7.38 (1H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 7.44 (2H, m), 7.58 (2H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 7.61 (1H, s), 7.75 (1H, s), 7.84 (1H, s), 8.20-8.24 (2H, m), 8.63 (1H, s), 8.66 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$).

出発物質は以下の方法で合成した。

製造例 370-1

4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-7-(ベンジルオキシ)-6-キノリンカルボキサミド

製造例 8 に記載された 4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-7-ベンジルオキシ-6-シアノキノリン(2.27g, 5.89mmol) から実施例 112 と同様の手法により表記化合物(752mg, 1.86mmol, 31.6%) を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 3.77 (2H, s), 5.34 (2H, s), 5.78 (1H, br), 6.47 (1H, d, J=5.2Hz), 6.79-6.91 (3H, m), 7.41-7.54 (5H, m), 7.62 (1H, s), 7.81 (1H, br), 8.65 (1H, d, J=5.2Hz), 9.31 (1H, s).

製造例 370-2

フェニル N-(4-(7-ベンジルオキシ-6-カルバモイル-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)カルバメート

製造例 17 と同様の方法で 4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-7-(ベンジルオキシ)-6-キノリンカルボキサミド(752mg, 1.864mmol) から表記化合物(760mg, 1.452mmol, 77.9%) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 5.35 (2H, s), 5.80 (1H, br), 6.52 (1H, d, J=5.2Hz), 7.03 (2H, m), 7.22-7.30 (4H, m), 7.41-7.49 (5H, m), 7.53 (2H, d, J=6.8Hz), 7.64 (1H, s), 7.82 (1H, br), 8.24 (1H, br), 8.69 (1H, d, J=5.2Hz), 9.30 (1H, s).

実施例 371

4-(4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノ-3-フルオロフェノキシ)-7-ヒドロキシ-6-キノリンカルボキサミド

実施例 83 と同様の手法により、7-ベンジルオキシ-4-(4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノ-3-フルオロフェノキシ)-6-キノリンカルボキサミド (640mg, 1.316mmol) から表記化合物 (498mg, 1.256mmol, 95.5%) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.41 (2H, m), 0.66 (2H, m), 2.57 (1H, m), 6.42 (1H, d, J=5.2Hz), 6.83 (1H, s), 7.31 (1H, d, J=9.2Hz), 7.30 (1H,

s), 7.34 (1H, dd, J=2.8, 11.6Hz), 8.08 (1H, s), 8.21 -8.26 (2H, m), 8.61 (1H, d, J=5.2Hz), 8.91 (1H, br), 8.96 (1H, s).

実施例 3 7 2

4 - (4 - (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノ - 3 -フルオロフェノキシ) - 7 - (3 - (N, N-ジエチルアミノ) プロポキシ) - 6 -キノリンカルボキサミド

実施例 7 と同様の手法により、4 - (4 - (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノ - 3 -フルオロフェノキシ) - 7 -ヒドロキシ - 6 -キノリンカルボキサミド (50mg, 0.126mmol) と N - (3 -クロロプロピル) - N, N-ジエチルアミン ヒドロクロリドから表記化合物 (34.2mg, 0.067mmol, 53.2%) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm) : 0.41 (2H, m), 0.65 (2H, m), 0.95 (6H, t, J=7.2Hz), 1.96 (2H, m), 2.44 -2.49 (4H, m), 2.57 -2.59 (3H, m), 4.30 (2H, m), 6.52 (1H, d, J=5.2Hz), 6.70 (1H, s), 7.09 (1H, d, J=10.8Hz), 7.32 (1H, m), 7.50 (1H, s), 7.79 (1H, s), 7.91 (1H, s), 8.19 -8.22 (2H, m), 8.66 (1H, d, J=5.2Hz), 8.69 (1H, s).

実施例 3 7 3

4 - (4 - (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノ - 3 -フルオロフェノキシ) - 7 - (2 - (N, N-ジエチルアミノ) エトキシ) - 6 -キノリンカルボキサミド

実施例 7 と同様の手法により、4 - (4 - (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノ - 3 -フルオロフェノキシ) - 7 -ヒドロキシ - 6 -キノリンカルボキサミド (50mg, 0.126mmol) と N - (2 -ブロモエチル) - N, N-ジエチルアミン ヒドロブロミドから表記化合物 (20.6mg, 0.042mmol, 33.0%) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm) : 0.41 (2H, m), 0.65 (2H, m), 0.97 (6H, t, J=7.2Hz), 2.50 -2.58 (5H, m), 2.85 (2H, m), 4.36 (2H, m), 6.52 (1H, d, J=5.2Hz), 6.81 (1H, s), 7.09 (1H, d, J=6.8Hz), 7.34 (1H, d, J=11.6Hz), 7.57 (1H, s), 7.81 (1H, s), 8.19 -8.22 (2H, m), 8.31 (1H, s), 8.67 (1H, d, J=5.2Hz),

8.80 (1H, s).

実施例 3 7 4

4 - (4 - (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノ - 3 - フルオロフェノキシ) - 7 - (3 - (4 - モルフォリノ) プロポキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド

実施例 7 と同様の手法により、4 - (4 - (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノ - 3 - フルオロフェノキシ) - 7 - ヒドロキシ - 6 - キノリンカルボキサミド (50mg, 0.126mmol) と N - (3 - クロロプロピル) モルフォリンから表記化合物 (35.0mg, 0.067mmol, 53.0%) を黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm) : 0.41 (2H, m), 0.65 (2H, m), 2.01 (2H, m), 2.39 (4H, br), 2.46 -2.50 (2H, m), 2.56 (1H, m), 3.59 (4H, m), 4.31 (2H, m), 6.52 (1H, d, J=5.2Hz), 6.82 (1H, s), 7.08 (1H, d, J=8.4Hz), 7.31 (1H, m), 7.52 (1H, s), 7.78 (2H, s), 8.19 -8.24 (2H, m), 8.65 -8.67 (2H, m).

実施例 3 7 5

4 - (4 - (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノ - 3 - フルオロフェノキシ) - 7 - (2 - (4 - モルフォリノ) エトキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド

実施例 7 と同様の手法により、4 - (4 - (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノ - 3 - フルオロフェノキシ) - 7 - ヒドロキシ - 6 - キノリンカルボキサミド (50mg, 0.126mmol) と N - (2 - クロロエチル) モルフォリン ヒドロクロリドから表記化合物 (35.1mg, 0.069mmol, 54.6%) を黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm) : 0.41 (2H, m), 0.65 (2H, m), 2.50 -2.56 (5H, m), 2.79 (2H, m), 3.60 (4H, br), 4.41 (2H, m), 6.53 (1H, d, J=5.2Hz), 6.81 (1H, s), 7.08 (1H, d, J=9.6Hz), 7.33 (1H, d, J=12.8Hz), 7.58 (1H, s), 7.87 (1H, s), 8.19 -8.23 (2H, m), 8.39 (1H, s), 8.67 (1H, d, J=5.2Hz), 8.82 (1H, s).

実施例 3 7 6

4 - (4 - (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノ - 3 - フルオロフェノキシ) - 7 - ((2 - ピリジル) メトキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド

実施例 7 と同様の手法により、4- (4- (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノ-3-フルオロフェノキシ) -7-ヒドロキシ-6-キノリンカルボキサミド (50mg, 0.126mmol) と 2-クロロメチルピリジン ヒドロクロリドから表記化合物 (20.2mg, 0.041mmol, 32.8%) を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm) : 0.41 (2H, m), 0.65 (2H, m), 2.56 (1H, m), 5.53 (2H, s), 6.54 (1H, d, J=5.2Hz), 6.80 (1H, s), 7.08 (1H, d, J=10.4Hz), 7.30-7.40 (2H, m), 7.59 (1H, s), 7.62 (1H, d, J=8.0Hz), 7.79 (1H, s), 7.86 (1H, dd, J=2.0, 7.6Hz), 8.19 -8.23 (3H, m), 8.61 -8.68 (3H, m).

実施例 3 7 7

4- (4- (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノ-3-フルオロフェノキシ) -7- ((3-ピリジル) メトキシ) -6-キノリンカルボキサミド

実施例 7 と同様の手法により、4- (4- (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノ-3-フルオロフェノキシ) -7-ヒドロキシ-6-キノリンカルボキサミド (50mg, 0.126mmol) と 3-クロロメチルピリジン ヒドロクロリドから表記化合物 (20.2mg, 0.041mmol, 32.8%) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm) : 0.41 (2H, m), 0.65 (2H, m), 2.56 (1H, m), 5.47 (2H, s), 6.55 (1H, d, J=5.2Hz), 6.81 (1H, s), 7.08 (1H, d, J=10.0Hz), 7.32 (1H, d, J=12.4Hz), 7.45 (1H, m), 7.64 (1H, s), 7.73 (1H, s), 7.83 (1H, s), 7.98 (1H, m), 8.23 (2H, br), 8.57 (2H, br), 8.66 (1H, d, J=5.2Hz), 8.80 (1H, s).

実施例 3 7 8

4- (4- (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノ-3-フルオロフェノキシ) -7- ((4-ピリジル) メトキシ) -6-キノリンカルボキサミド

実施例 7 と同様の手法により、4- (4- (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノ-3-フルオロフェノキシ) -7-ヒドロキシ-6-キノリンカルボキサミド (50mg, 0.126mmol) と 4-クロロメチルピリジン ヒドロクロリドから表記化合物 (29.8mg, 0.061mmol, 48.5%) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm) : 0.41 (2H, m), 0.65 (2H, m), 2.56 (1H, m), 5.50 (2H, s), 6.54 (1H, d, J=5.2Hz), 6.80 (1H, s), 7.07 (1H, d, J=8.0Hz),

7.32 (1H, d, J=11.6Hz), 7.53-7.55 (3H, m), 7.76 (1H, s), 7.92 (1H, s), 8.19-8.22 (2H, m), 8.55 (1H, s), 8.60-8.66 (3H, m).

実施例 3 7 9

7-ベンジルオキシ-4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-6-キノリンカルボキサミド

実施例 1 1 と同様の手法により、フェニル N-(4-(7-ベンジルオキシ-6-カルバモイル-4-キノリル)オキシ-2-クロロフェニル)カルバメート(2.97g, 5.50mmol)とシクロプロピルアミンから表記化合物(2.433g, 4.84mmol, 87.9%)を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ(ppm) : 0.41 (2H, m), 0.65 (2H, m), 2.56 (1H, m), 5.41 (2H, s), 6.51 (1H, d, J=5.6Hz), 7.18 (1H, d, J=2.8Hz), 7.22 (1H, m), 7.35 (1H, d, J=7.2Hz), 7.42 (2H, m), 7.48 (1H, s), 7.55 (2H, d, J=7.2Hz), 7.59 (1H, s), 7.73 (1H, s), 7.82 (1H, s), 7.97 (1H, s), 8.25 (1H, d, J=9.2Hz), 8.60 (1H, s), 8.64 (1H, d, J=5.6Hz).

出発物質は以下の方法で合成した。

製造例 3 7 9-1

4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)-7-ベンジルオキシ-6-シアノキノリン

4-アミノ-3-クロロフェノール(10.77g, 75.0mmol)をジメチルスルホキシド(150ml)に溶解させ、室温にて水素化ナトリウム(3.00g, 75.0mmol)を徐々に加えて 30 分間攪拌した。公知の方法で合成された 7-ベンジルオキシ-4-クロロ-6-シアノキノリン(14.737g, 50.0mmol)を加え、100℃にて 2 時間攪拌下に加熱した。室温まで放冷し、反応液を酢酸エチルと水で分配、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; 酢酸エチル)に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶をろ取、通風乾燥することにより、表記化合物(11.777g, 29.3mmol, 58.6%)を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ(ppm) : 4.13 (2H, s), 5.35 (2H, s), 6.47 (1H, d,

J=5.2Hz), 6.85 (1H, d, J=8.8Hz), 6.92 (1 H, dd, J=2.4, 9.2Hz), 7.13 (1H, d, J=2.4Hz), 7.36 (1H, d, J=7.6Hz), 7.42 (2H, m), 7.51 -7.55 (3H, m), 8.65 (1H, d, J=5.2Hz), 8.69 (1H, s).

製造例 3 7 9 - 2

4 - (4 - アミノ - 3 - クロロフェノキシ) - 7 - (ベンジルオキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド

4 - (4 - アミノ - 3 - クロロフェノキシ) - 7 - ベンジルオキシ - 6 - シアノキノリン(14.55g, 36.2mmol) から実施例 1 1 2 と同様の手法により、表記化合物(5.74g, 13.7mmol, 37.8%) を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 4.10 (2H, s), 5.34 (2H, s), 5.78 (1H, br), 6.47 (1H, d, J=5.2Hz), 6.85 (1H, d, J=8.4Hz), 6.92 (1H, dd, J=2.4, 8.4Hz), 7.13 (1H, d, J=2.4Hz), 7.38 -7.53 (4H, m), 7.62 (1H, s), 7.82 (1H, br), 8.62 (1H, s), 8.64 (1H, d, J=5.2Hz), 9.30 (1H, s).

製造例 3 7 9 - 3

フェニル N - (4 - (7 - ベンジルオキシ - 6 - カルバモイル - 4 - キノリル) オキシ - 2 - クロロフェニル) カルバメート

製造例 1 7 と同様の方法で 4 - (4 - アミノ - 3 - クロロフェノキシ) - 7 - (ベンジルオキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド(4.20g, 10.0mmol) から表記化合物(2.97g, 5.50mmol, 55.0%) を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 5.35 (2H, s), 5.81 (1H, br), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 7.16 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.22 -7.30 (4H, m), 7.41 -7.54 (8H, m), 7.64 (1H, s), 7.81 (1H, br), 8.32 (1H, d, J=9.2Hz), 8.69 (1H, d, J=5.2Hz), 9.30 (1H, s).

実施例 3 8 0

4 - (3 - クロロ - 4 - (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - ヒドロキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

実施例 8 3 と同様の手法により、7 - ベンジルオキシ - 4 - (3 - クロロ - 4 - (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド (1.016g, 2.02mmol) から表記化合物 (697mg, 1.69mmol, 83.6%) を

黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm) : 0.43 (2H, m), 0.68 (2H, m), 2.58 (1H, m), 6.56 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 7.23 (1H, s), 7.30 (1H, m), 7.36 (1H, s), 7.55 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 8.01 (1H, s), 8.19 (1H, s), 8.33 (1H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 8.72 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 8.82 (1H, s), 9.01 (1H, s).

実施例 3 8 1

4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-(2-メトキシエトキシ)-6-キノリンカルボキサミド

実施例 7 と同様の手法により、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-ヒドロキシ-6-キノリンカルボキサミド (50mg, 0.121mmol) と 2-メトキシエチルブロミドから表記化合物 (29.9mg, 0.063mmol, 52.4%) を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm) : 0.41 (2H, m), 0.65 (2H, m), 2.57 (1H, m), 3.36 (3H, s), 3.81 (2H, m), 4.41 (2H, m), 6.53 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 7.20 (1H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 7.25 (1H, dd, $J=2.8, 9.2\text{Hz}$), 7.41 (1H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 7.57 (1H, s), 7.82 (1H, s), 7.83 (1H, s), 7.99 (1H, s), 8.28 (1H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 8.68 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 8.77 (1H, s).

実施例 3 8 2

4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-(3-(4-モルフォリノ)プロポキシ)-6-キノリンカルボキサミド

実施例 7 と同様の手法により、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-ヒドロキシ-6-キノリンカルボキサミド (50mg, 0.121mmol) と N-(3-クロロプロピル)モルフォリンから表記化合物 (30.5mg, 0.056mmol, 46.6%) を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm) : 0.41 (2H, m), 0.65 (2H, m), 2.02 (2H, m), 2.39 (4H, br), 2.46-2.59 (3H, m), 3.59 (4H, m), 4.31 (2H, m), 6.53 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 7.20 (1H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 7.25 (1H, dd, $J=2.8, 9.2\text{Hz}$), 7.49 (1H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 7.52 (1H, s), 7.78 (2H, s), 7.98 (1H, s), 8.28 (1H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 8.65 (1H, s), 8.66 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$).

実施例 3 8 34 - (3 - クロロ - 4 - (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - (2 - (4 - モルフォリノ) エトキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド

実施例 7 と同様の手法により、4 - (3 - クロロ - 4 - (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - ヒドロキシ - 6 - キノリンカルボキサミド (50mg, 0.121mmol) と N - (2 - クロロエチル) モルフォリン ヒドロクロリドから表記化合物 (29.8mg, 0.057mmol, 46.8%) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm) : 0.41 (2H, m), 0.65 (2H, m), 2.50 -2.56 (5H, m), 2.80 (2H, m), 3.60 (4H, br), 4.41 (2H, m), 6.53 (1H, d, J=5.2Hz), 7.20 (1H, d, J=2.8Hz), 7.25 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.50 (1H, d, J=2.8Hz), 7.58 (1H, s), 7.87 (1H, s), 7.99 (1H, s), 8.27 (1H, d, J=8.8Hz), 8.38 (1H, s), 8.67 (1H, d, J=5.2Hz), 8.82 (1H, s).

実施例 3 8 44 - (3 - クロロ - 4 - (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - (3 - (1 - ピペリジノ) プロポキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド

実施例 7 と同様の手法により、4 - (3 - クロロ - 4 - (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - ヒドロキシ - 6 - キノリンカルボキサミド (50mg, 0.121mmol) と 1 - (クロロプロピル) ピペリジン ヒドロクロリドから表記化合物 (27.3mg, 0.051mmol, 41.9%) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm) : 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 1.36 (2H, m), 1.47 (4H, m), 1.99 (2H, m), 2.33 (4H, br), 2.42 (2H, m), 2.56 (1H, m), 4.27 (2H, m), 6.50 (1H, d, J=5.2Hz), 7.18 (1H, d, J=2.8Hz), 7.22 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.47 (1H, d, J=2.8Hz), 7.49 (1H, s), 7.76 (2H, br), 7.96 (1H, s), 8.25 (1H, d, J=8.8Hz), 8.64 (1H, d, J=5.2Hz), 8.65 (1H, s).

実施例 3 8 54 - (3 - クロロ - 4 - (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - (2 - (1 - ピロリジノ) エトキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド

実施例 7 と同様の手法により、4 - (3 - クロロ - 4 - (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - ヒドロキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

ミド (50mg, 0.121mmol) と 1- (クロロエチル) ピロリジン ヒドロクロリドから表記化合物 (24.6mg, 0.048mmol, 39.8%) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm) : 0.41 (2H, m), 0.65 (2H, m), 1.67 (4H, br), 2.49-2.58 (5H, m), 2.89 (2H, m), 4.38 (2H, m), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 7.18 (1H, d, J=2.8Hz), 7.23 (1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.48 (1H, d, J=2.8Hz), 7.56 (1H, s), 7.72 (1H, s), 7.96 (1H, s), 8.25 (1H, d, J=9.2Hz), 8.33 (1H, s), 8.65 (1H, d, J=5.2Hz), 8.76 (1H, s).

実施例 386

4- (3-クロロ-4- (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) -7- (2-ヒドロキシエトキシ) -6-キノリンカルボキサミド

実施例 7 と同様の手法により、4- (3-クロロ-4- (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) -7-ヒドロキシ-6-キノリンカルボキサミド (206mg, 0.499mmol) と 2-ブロモエタノールから表記化合物 (63.7mg, 0.139mmol, 27.9%) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm) : 0.41 (2H, m), 0.65 (2H, m), 2.56 (1H, m), 3.84 (2H, m), 4.30 (2H, m), 5.12 (1H, t, J=5.2Hz), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 7.19 (1H, d, J=2.8Hz), 7.24 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.49 (1H, d, J=2.8Hz), 7.54 (1H, s), 7.82 (1H, s), 7.94 (1H, s), 7.97 (1H, s), 8.26 (1H, d, J=8.8Hz), 8.66 (1H, d, J=5.2Hz), 8.80 (1H, s).

実施例 387

4- (3-クロロ-4- (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) -7- (3-ヒドロキシプロポキシ) -6-キノリンカルボキサミド

実施例 7 と同様の手法により、4- (3-クロロ-4- (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) -7-ヒドロキシ-6-キノリンカルボキサミド (206mg, 0.499mmol) と 3-ブロモプロパノールから表記化合物 (67.0mg, 0.142mmol, 28.5%) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm) : 0.41 (2H, m), 0.65 (2H, m), 1.98 (2H, m), 2.56 (1H, m), 3.62 (2H, m), 4.32 (2H, m), 4.69 (1H, m), 6.50 (1H, d, J=5.2Hz), 7.18-7.24 (2H, m), 7.48-7.50 (2H, m), 7.73 (1H, s), 7.86 (1H, s),

7.97 (1H, s), 8.26 (1H, d, J=8.4Hz), 8.64 (1H, d, J=5.2Hz), 8.67 (1H, s).

実施例 388

4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-((4R)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)-6-キノリンカルボキサミド

実施例 7 と同様の手法により、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-ヒドロキシ-6-キノリンカルボキサミド (413mg, 1.00mmol) と ((4R)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メチル 4-トルエンスルフォネートから表記化合物 (234.4mg, 0.445mmol, 44.5%) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm) : 0.41 (2H, m), 0.65 (2H, m), 1.33 (3H, s), 1.40 (3H, s), 2.56 (1H, m), 3.99 (1H, m), 4.14 (1H, m), 4.27 (1H, m), 4.41 (1H, m), 4.58 (1H, m), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 7.20 (1H, d, J=2.8Hz), 7.25 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.49 (1H, d, J=2.8Hz), 7.57 (1H, s), 7.84 (2H, br), 7.99 (1H, s), 8.28 (1H, d, J=8.8Hz), 8.67 (1H, d, J=5.2Hz), 8.80 (1H, s).

実施例 389

4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-((4S)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)-6-キノリンカルボキサミド

実施例 7 と同様の手法により、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-ヒドロキシ-6-キノリンカルボキサミド (413mg, 1.00mmol) と ((4S)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メチル 4-トルエンスルフォネートから表記化合物 (253mg, 0.480mmol, 48.0%) を淡黄色結晶として得た。

実施例 390

4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-((2R)-2,3-ジヒドロキシプロピル)オキシ-6-キノリンカルボキサミド

4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-((4R)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)-6-キノリンカルボキサミド(219mg, 0.416mmol)をトリフルオロ酢酸(2ml)-テトラヒドロフラン(2ml)-水(1ml)に室温にて溶解させた後、1時間撹拌した。反応液を水(30ml)で希釈し、これに炭酸水素ナトリウム(3g)を徐々に加えて中和した後、酢酸エチルで抽出、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、テトラヒドロフランに懸濁させ、析出した結晶をろ取し、少量の酢酸エチルで洗浄、通風乾燥して表記化合物(121.4mg, 0.249mmol, 60.0%)を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm) : 0.41 (2H, m), 0.65 (2H, m), 2.56 (1H, m), 3.53 (2H, m), 3.94 (1H, m), 4.24 (1H, m), 4.33 (1H, m), 4.83 (1H, t, J=5.6Hz), 5.26 (1H, d, J=5.6Hz), 6.53 (1H, d, J=5.2Hz), 7.20 (1H, d, J=2.8Hz), 7.26 (1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.51 (1H, d, J=2.8Hz), 7.54 (1H, s), 7.84 (1H, s), 7.99 (2H, br), 8.28 (1H, d, J=9.2Hz), 8.67 (1H, d, J=5.2Hz), 8.81 (1H, s).

実施例 391-1

4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-((2S)-2,3-ジヒドロキシプロピル)オキシ-6-キノリンカルボキサミド

4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-((4S)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)-6-キノリンカルボキサミド(236mg, 0.448mmol)をトリフルオロ酢酸(2ml)-テトラヒドロフラン(2ml)-水(1ml)に室温にて溶解させた後、1時間撹拌した。反応液を水(30ml)で希釈し、これに炭酸水素ナトリウム(3g)を徐々に加えて中和した後、酢酸エチルで抽出、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、テトラヒドロフランに懸濁させ、析出した結晶をろ取し、少量の酢酸エチルで洗浄、通風乾燥して表記化合物(115.6mg, 0.237mmol, 53.0%)を白色結晶として得た。

実施例 391-2

4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-(1,3-ジオキソラン-2-イル)メトキシ)-6-キノリンカルボキサミド

実施例 7 と同様の手法により、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-ヒドロキシ-6-キノリンカルボキサミド (310mg, 0.75mmol) と 2-(プロモメチル)-1,3-ジオキソラン から表記化合物 (71.2mg, 0.143mmol, 19.0%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm) : 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 2.56 (1H, m), 3.92-4.02 (4H, m), 4.36 (2H, m), 5.36 (1H, m), 6.53 (1H, d, J=5.2Hz), 7.20 (1H, d, J=2.8Hz), 7.26 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.51 (1H, d, J=2.8Hz), 7.58 (1H, s), 7.81 (1H, s), 7.83 (1H, s), 7.99 (1H, s), 8.28 (1H, d, J=8.8Hz), 8.68 (1H, d, J=5.2Hz), 8.75 (1H, s).

実施例 3 9 2

4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-(3-(N,N-ジエチルアミノ)プロピル)オキシ)-6-キノリンカルボキサミド

実施例 7 と同様の手法により、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-ヒドロキシ-6-キノリンカルボキサミド (250mg, 0.606mmol) と N-(3-クロロプロピル)-N,N-ジエチルアミン ヒドロクロリド から表記化合物 (119.6mg, 0.227mmol, 37.5%) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm) : 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 0.95 (6H, t, J=7.2Hz), 1.96 (2H, m), 2.45-2.59 (7H, m), 4.30 (2H, m), 6.52 (1H, d, J=5.2Hz), 7.20 (1H, d, J=2.8Hz), 7.24 (1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.49 (1H, d, J=2.8Hz), 7.50 (1H, s), 7.79 (1H, s), 7.86 (1H, s), 7.99 (1H, s), 8.27 (1H, d, J=9.2Hz), 8.66 (1H, d, J=5.2Hz), 8.69 (1H, s).

実施例 3 9 3

tert-ブチル 4-(((6-(アミノカルボニル)-4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-キノリル)

オキシ) メチル) — 1 — ピペリジンカルボキシレート

実施例 7 と同様の手法により、4 — (3 — クロロ — 4 — (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) — 7 — ヒドロキシ — 6 — キノリンカルボキサミド (700mg, 1.696mmol) と tert — ブチル 4 — (ブロモメチル) — 1 — ピペリジンカルボキシレートから表記化合物 (460mg, 0.754mmol, 44.5%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm) : 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 1.17 -1.25 (3H, m), 1.39 (9H, s), 1.79 (2H, m), 2.10 (1H, m), 2.56 (1H, m), 2.74 (1H, m), 4.01 (2H, m), 4.12 (2H, m), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 7.18 (1H, d, J=2.8Hz), 7.22 (1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.47 (1H, d, J=2.8Hz), 7.50 (1H, s), 7.70 (1H, br), 7.71 (1H, br), 7.97 (1H, s), 8.25 (1H, d, J=9.2Hz), 8.55 (1H, s), 8.64 (1H, d, J=5.2Hz).

実施例 394

4 — (3 — クロロ — 4 — (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) — 7 — ((1 — メチル — 4 — ピペリジル) メトキシ) — 6 — キノリンカルボキサミド

tert — ブチル 4 — (((6 — (アミノカルボニル) — 4 — (3 — クロロ — 4 — ((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) — 7 — キノリル) オキシ) メチル) — 1 — ピペリジンカルボキシレート (460mg, 0.754mmol) をトリフルオロ酢酸 (2.3ml) に室温にて溶解させた後、2 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を徐々に加えて中和し、酢酸エチルで抽出、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、4 — (3 — クロロ — 4 — (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) — 7 — ((4 — ピペリジル) メトキシ) — 6 — キノリンカルボキサミドを粗生成物として得た。これをテトラヒドロフラン (10ml) - 水 (10ml) に溶解後、37%ホルムアルデヒド水溶液 (1ml)、酢酸 (0.086ml, 1.51mmol)、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (95mg, 1.51mmol) を室温にて加え、20 分間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液 ; 酢酸エチル) に付し、目的物を含むフラクションを

濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶をろ取、通風乾燥することにより、表記化合物 (226.1mg, 0.431mmol, 2工程 57.2%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm) : 0.41 (2H, m), 0.65 (2H, m), 1.37 (2H, m), 1.74-1.89 (5H, m), 2.15 (3H, s), 2.56 (1H, m), 2.79 (2H, m), 4.11 (2H, m), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 7.18 (1H, d, J=2.8Hz), 7.22 (1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.47 (1H, d, J=2.8Hz), 7.49 (1H, s), 7.70 (1H, s), 7.74 (1H, s), 7.96 (1H, s), 8.25 (1H, d, J=9.2Hz), 8.59 (1H, s), 8.64 (1H, d, J=5.2Hz).

実施例 3 9 5

メチル 4- (3-クロロ-4- (((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキシレート

実施例 1 1 と同様の手法により、フェニル N- (2-クロロ-4- (7-メトキシ-6-メトキシカルボニル-4-キノリル) オキシフェニル) カルバメート (3.184g, 6.65mmol) とシクロプロピルアミンから表記化合物 (2.894g, 6.55mmol, 98.5%) を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm) : 0.41 (2H, m), 0.65 (2H, m), 2.56 (1H, m), 3.85 (3H, s), 3.96 (3H, s), 6.52 (1H, d, J=5.2Hz), 7.19 (1H, d, J=2.8Hz), 7.24 (1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.50 (1H, d, J=2.8Hz), 7.52 (1H, s), 7.97 (1H, s), 8.26 (1H, d, J=9.2Hz), 8.56 (1H, s), 8.68 (1H, d, J=5.2Hz).

出発物質は以下の方法で合成した。

製造例 3 9 5 - 1

メチル 4- (4-アミノ-3-クロロフェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキシレート

4-アミノ-3-クロロフェノール (3.17g, 22.05mmol) をジメチルスルホキシド (50ml) に溶解させ、室温にて水素化ナトリウム (882mg, 22.05mmol) を徐々に加えて 30 分間攪拌した。WO 0 0 5 0 4 0 5 に記載の 4-クロロ-7-メトキシ-6-メトキシカルボニルキノリン (3.70g, 14.7mmol) を加え、100℃にて 3 時間攪拌下に加熱した。室温まで放冷し、反応液を酢酸エチルと水で分配、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、シリカゲル

カラムクロマトグラフィー（溶出液；酢酸エチル）に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶をろ取、通風乾燥することにより、表記化合物（3.092g, 8.62mmol, 57.4%）を淡褐色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 3.98 (3H, s), 4.06 (3H, s), 4.12 (2H, s), 6.44 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 6.86 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.95 (1H, dd, $J=2.8, 8.8\text{Hz}$), 7.16 (1H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 7.49 (1H, s), 8.64 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 8.80 (1H, s).

製造例 395-2

フェニル N-（2-クロロ-4-（7-メトキシ-6-メトキシカルボニル-4-キノリル）オキシフェニル）カルバメート

製造例 17と同様にしてメチル 4-（4-アミノ-3-クロロフェノキシ）-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシレート(3.09g, 8.61mmol) から表記化合物(3.184g, 6.65mmol, 77.2%) を淡褐色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm) : 3.98 (3H, s), 4.06 (3H, s), 6.48 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 7.17 (1H, dd, $J=2.8, 9.2\text{Hz}$), 7.21 -7.31 (4H, m), 7.41 -7.46 (2H, m), 7.50 (2H, br), 8.32 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.67 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 8.77 (1H, s).

実施例 396

4-（3-クロロ-4-（（シクロプロピルアミノ）カルボニル）アミノ）フェノキシ）-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシリック アシド

メチル 4-（3-クロロ-4-（（シクロプロピルアミノ）カルボニル）アミノ）フェノキシ）-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシレート(2.87g, 6.50mmol) にメタノール(48ml)、2規定水酸化ナトリウム水溶液(16ml)を加え、室温で 1.5 時間、60℃にて 15 分間攪拌した。反応液を室温まで放冷し、1 規定塩酸を加えて中和後、メタノールを留去し、析出した淡褐色結晶をろ取、十分水洗後、70℃にて乾燥し、表記化合物(2.628g, 6.14mmol, 94.6%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 2.56 (1H, m), 3.96 (3H, s), 6.51 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 7.17 -7.26 (2H, m), 7.49 (2H, s), 7.96 (1H, s), 8.26 (1H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 8.52 (1H, s), 8.66 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 13.08 (1H, br).

実施例 3 9 7

N 6 - シクロプロピル - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド
 4 - (3 - クロロ - 4 - (((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキシリック アシド (86mg, 0.20mmol) をジメチルホルムアミド (2ml) に溶解後、氷冷撹拌下 1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド ヒドロクロリド (77mg, 0.40mmol)、1 - ヒドロキシ - 1 H - ベンゾトリアゾール 1 水和物 (61mg, 0.40mmol)、トリエチルアミン (0.112ml, 0.80mmol)、シクロプロピルアミン (0.055ml) を加えて室温で一晩撹拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去後、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶をろ取、通風乾燥することにより、表記化合物 (40.0mg, 0.086mmol, 42.6%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm): 0.41 (2H, m), 0.57 (2H, m), 0.65 (2H, m), 0.69 (2H, m), 2.57 (1H, m), 2.86 (1H, m), 3.97 (3H, s), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 7.18 (1H, d, J=2.8Hz), 7.21 (1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.46 (1H, d, J=2.8Hz), 7.47 (1H, s), 7.97 (1H, s), 8.26 (1H, d, J=9.2Hz), 8.33 (1H, m), 8.40 (1H, s), 8.64 (1H, d, J=5.2Hz).

実施例 3 9 8

N 6 - (2 - メトキシエチル) - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

4 - (3 - クロロ - 4 - (((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキシリック アシド (86mg, 0.20mmol) と 2 - メトキシエチルアミンから、実施例 3 9 7 と同様な手法により表記化合物 (17.8mg, 0.037mmol, 18.3%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm): 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 2.57 (1H, m), 3.29 (3H, s), 3.47 (4H, s), 4.01 (3H, s), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 7.18 (1H, d, J=2.8Hz), 7.22 (1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.48 (1H, d, J=2.8Hz), 7.51 (1H,

s), 7.97 (1H, s), 8.26 (1H, d, J=9.2Hz), 8.43 (1H, s), 8.59 (1H, s), 8.65 (1H, d, J=5.2Hz).

実施例 3 9 9

N 6 - (2 - (4 - モルフォリノ) エチル) - 4 - (3 - クロロ - 4 - ((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

4 - (3 - クロロ - 4 - ((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキシリック アシド (86mg, 0.20mmol) と N - (2 - アミノエチル) モルフォリンから、実施例 3 9 7 と同様な手法により表記化合物 (62.9mg, 0.116mmol, 57.9%) を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm): 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 2.43 (4H, br), 2.47-2.51 (2H, m), 2.56 (1H, m), 3.43 (2H, m), 3.60 (4H, m), 4.04 (3H, s), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 7.18 (1H, d, J=2.8Hz), 7.22 (1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.48 (1H, d, J=2.8Hz), 7.52 (1H, s), 7.97 (1H, s), 8.26 (1H, d, J=9.2Hz), 8.48 (1H, m), 8.66 (1H, d, J=5.2Hz), 8.67 (1H, s).

実施例 4 0 0

N 6 - (3 - (4 - モルフォリノ) プロピル) - 4 - (3 - クロロ - 4 - ((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

4 - (3 - クロロ - 4 - ((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキシリック アシド (86mg, 0.20mmol) と N - (3 - アミノプロピル) モルフォリンから、実施例 3 9 7 と同様な手法により表記化合物 (84.7mg, 0.153mmol, 76.1%) を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm): 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 1.69 (2H, m), 2.33-2.37 (6H, m), 2.56 (1H, m), 3.30 -3.37 (2H, m), 3.56 (4H, m), 4.02 (3H, s), 6.51 (1H, d, J=5.6Hz), 7.20 (1H, d, J=2.8Hz), 7.23 (1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.48 (1H, d, J=2.8Hz), 7.52 (1H, s), 7.98 (1H, s), 8.27 (1H, d, J=9.2Hz), 8.40 (1H, m), 8.52 (1H, s), 8.66 (1H, d, J=5.6Hz).

実施例 4 0 1

N 6 - (2 - (ジエチルアミノ) エチル) - 4 - (3 - クロロ - 4 - ((シクロ
プロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノ
リンカルボキサミド

4 - (3 - クロロ - 4 - ((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェ
ノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキシリック アシド (86mg,
0.20mmol) と N - (2 - アミノエチル) - N , N - ジエチルアミンから、実施例 3
9 7 と同様な手法により表記化合物 (67.7mg, 0.129mmol, 64.0%) を淡褐色結晶
として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm): 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 0.98 (6H, t,
J=7.2Hz), 2.47-2.59 (7H, m), 3.37 (2H, m), 4.03 (3H, s), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz),
7.18 (1H, d, J=2.8Hz), 7.22 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.47 (1H, d, J=2.8Hz),
7.52 (1H, s), 7.97 (1H, s), 8.25 (1H, d, J=8.8Hz), 8.48 (1H, m), 8.65 (1H,
d, J=5.2Hz), 8.69 (1H, s).

実施例 4 0 2

N 6 - (3 - (1 - ピロリジノ) プロピル) - 4 - (3 - クロロ - 4 - ((シク
ロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キ
ノリンカルボキサミド

4 - (3 - クロロ - 4 - ((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェ
ノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキシリック アシド (86mg,
0.20mmol) と 1 - (3 - アミノプロピル) ピロリジンから、実施例 3 9 7 と同様な
手法により表記化合物 (87.0mg, 0.162mmol, 80.4%) を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm): 0.41 (2H, m), 0.65 (2H, m), 1.65 -1.72 (6H,
m), 2.41-2.49 (6H, m), 2.56 (1H, m), 3.28-3.36 (2H, m), 4.01 (3H, s), 6.51
(1H, d, J=5.2Hz), 7.18 (1H, m), 7.22 (1H, m), 7.47 (1H, d, J=2.8Hz), 7.50
(1H, s), 7.96 (1H, s), 8.25 (1H, dd, J=1.2, 9.2Hz), 8.41 (1H, m), 8.51 (1H,
s), 8.65 (1H, d, J=5.2Hz).

実施例 4 0 3

N 6 - (2 - (2 - ピリジル) エチル) - 4 - (3 - クロロ - 4 - ((シクロ
プロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリ

ンカルボキサミド

4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシリック アシド(86mg, 0.20mmol)と2-(2-アミノエチル)ピリジンから、実施例397と同様な手法により表記化合物(78.4mg, 0.147mmol, 73.7%)を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.41 (2H, m), 0.65 (2H, m), 2.56 (1H, m), 3.02 (2H, m), 3.68 (2H, m), 3.97 (3H, s), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 7.18 (1H, d, J=2.8Hz), 7.21-7.24 (2H, m), 7.32 (1H, d, J=7.6Hz), 7.47-7.49 (2H, m), 7.72 (1H, m), 7.97 (1H, s), 8.26 (1H, d, J=8.8Hz), 8.53-8.59 (3H, m), 8.65 (1H, d, J=5.2Hz).

実施例404

N6-(2-(メチルスルフォニル)エチル)-4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシリック アシド(86mg, 0.20mmol)と2-(メチルスルフォニル)エチルアミンから、実施例397と同様な手法により表記化合物(58.8mg, 0.110mmol, 55.2%)を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.41 (2H, m), 0.65 (2H, m), 2.56 (1H, m), 3.06 (3H, s), 3.41 (2H, m), 3.75 (2H, m), 4.01 (3H, s), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 7.18 (1H, d, J=2.8Hz), 7.22 (1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.48 (1H, d, J=2.8Hz), 7.52 (1H, s), 7.97 (1H, s), 8.26 (1H, d, J=9.2Hz), 8.66 (1H, d, J=5.2Hz), 8.67 (1H, s), 8.75 (1H, m).

実施例405

N6-(1H-2-イミダゾリル)-4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシリック アシド(86mg,

0.20mmol)と2-アミノイミダゾールから、実施例397と同様な手法により表記化合物(27.0mg, 0.055mmol, 27.3%)を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ(ppm): 0.41 (2H, m), 0.65 (2H, m), 2.56 (1H, m), 4.03 (3H, s), 6.55 (1H, d, J=5.2Hz), 6.72 (1H, m), 6.85 (1H, m), 7.18 (1H, d, J=2.8Hz), 7.24 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.48 (1H, d, J=2.8Hz), 7.55 (1H, s), 7.97 (1H, s), 8.26 (1H, d, J=8.8Hz), 8.52 (1H, s), 8.68 (1H, d, J=5.2Hz), 11.21 (1H, br), 11.80 (1H, m).

実施例406

N6-(1,3-チアゾール-2-イル)-4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシリックアシド(86mg, 0.20mmol)と2-アミノチアゾールから、実施例397と同様な手法により表記化合物(83.7mg, 0.164mmol, 81.7%)を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ(ppm): 0.41 (2H, m), 0.65 (2H, m), 2.56 (1H, m), 4.03 (3H, s), 6.56 (1H, dd, J=1.6, 5.2Hz), 7.18 (1H, s), 7.23 (1H, m), 7.30 (1H, s), 7.47-7.57 (3H, m), 7.97 (1H, s), 8.26 (1H, dd, J=1.6, 8.8Hz), 8.53 (1H, s), 8.69 (1H, dd, J=1.6, 5.2Hz), 12.28 (1H, s).

実施例407

N6-(2-ピリジル)-4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシリックアシド(43mg, 0.10mmol)と2-アミノピリジンから、実施例397と同様な手法により表記化合物(17.0mg, 0.034mmol, 33.6%)を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ(ppm): 0.41 (2H, m), 0.65 (2H, m), 2.56 (1H, m), 4.09 (3H, s), 6.55 (1H, d, J=5.2Hz), 7.15-7.26 (3H, m), 7.50 (1H, s), 7.59

(1H, s), 7.86 (1H, m), 7.98 (1H, s), 8.26 (2H, d, J=9.2Hz), 8.36 (1H, m), 8.68-8.70 (2H, m), 10.70 (1H, s).

実施例 408

N6 - (3-ピリジル) - 4 - (3-クロロ-4 - (((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

4 - (3-クロロ-4 - (((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7-メトキシ-6-キノリンカルボキシリック アシド (43mg, 0.10mmol) と 3-アミノピリジンから、実施例 397 と同様な手法により表記化合物 (46.4mg, 0.092mmol, 92.1%) を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.41 (2H, m), 0.65 (2H, m), 2.56 (1H, m), 4.09 (3H, s), 6.56 (1H, d, J=5.2Hz), 7.23 -7.41 (3H, m), 7.46 (1H, s), 7.57 (1H, s), 8.03 (1H, s), 8.18 -8.31 (3H, m), 8.48 (1H, s), 8.68 (1H, d, J=5.2Hz), 8.80 (1H, s), 10.58 (1H, s).

実施例 409

N6 - (4-ピリジル) - 4 - (3-クロロ-4 - (((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

4 - (3-クロロ-4 - (((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7-メトキシ-6-キノリンカルボキシリック アシド (43mg, 0.10mmol) と 4-アミノピリジンから、実施例 397 と同様な手法により表記化合物 (31.1mg, 0.062mmol, 61.7%) を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.41 (2H, m), 0.65 (2H, m), 2.56 (1H, m), 4.01 (3H, s), 6.56 (1H, d, J=5.2Hz), 7.21 -7.24 (2H, m), 7.47 (1H, d, J=2.8Hz), 7.57 (1H, s), 7.71 (2H, d, J=5.6Hz), 7.99 (1H, s), 8.26 (1H, d, J=9.2Hz), 8.44-8.48 (3H, m), 8.69 (1H, d, J=5.2Hz), 10.73 (1H, s).

実施例 410

N6 - (2-ヒドロキシエチル) - 4 - (3-クロロ-4 - (((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7-メトキシ-6-キノリンカル

ボキサミド

4- (3-クロロ-4- (((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキシリック アシド (86mg, 0.20mmol) と 2-アミノエタノールから、実施例 397 と同様な手法により表記化合物 (34.4mg, 0.073mmol, 36.3%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.41 (2H, m), 0.65 (2H, m), 2.56 (1H, m), 3.40 (2H, m), 3.55 (2H, m), 4.03 (3H, s), 4.80 (1H, t, J= 5.6Hz), 6.56 (1H, d, J=5.2Hz), 7.20 (1H, d, J=2.8Hz), 7.25 (1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.50 (1H, d, J=2.8Hz), 7.53 (1H, s), 7.99 (1H, s), 8.28 (1H, d, J=9.2Hz), 8.42 (1H, m), 8.65 (1H, s), 8.67 (1H, d, J=5.2Hz).

実施例 4 1 1

N 6- (3-ヒドロキシプロピル) -4- (3-クロロ-4- (((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

4- (3-クロロ-4- (((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキシリック アシド (86mg, 0.20mmol) と 3-アミノプロパノールから、実施例 397 と同様な手法により表記化合物 (51.2mg, 0.106mmol, 52.5%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.41 (2H, m), 0.65 (2H, m), 1.67 (2H, m), 2.56 (1H, m), 3.36 (2H, m), 3.50 (2H, m), 4.02 (3H, s), 4.56 (1H, t, J=5.2Hz), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 7.18 (1H, d, J=2.8Hz), 7.22 (1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.47 (1H, d, J=2.8Hz), 7.50 (1H, s), 7.97 (1H, s), 8.26 (1H, d, J=9.2Hz), 8.48 (1H, m), 8.57 (1H, s), 8.65 (1H, d, J=5.2Hz).

実施例 4 1 2

N 6- ((2-ヒドロキシ-1- (ヒドロキシメチル) エチル) -4- (3-クロロ-4- (((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

4- (3-クロロ-4- (((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキシリック アシド (86mg,

0.20mmol) をジメチルホルムアミド(4ml) に窒素雰囲気下に溶解させ、セリノール(37mg, 0.40mmol), トリエチルアミン(0.2ml), (1H—1, 2, 3—ベンゾトリアゾール—1—イルオキシ) (トリ (ジメチルアミノ)) フォスフォニウム ヘキサフルオロフォスフェート(177mg, 0.40mmol) を順次室温にて加えた後、8時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル/メタノール 9/1) により精製した。目的物を含む画分を減圧濃縮した後、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶をろ取、通風乾燥することにより、表記化合物 (75.8mg, 0.151mmol, 75.3%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm): 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 2.56 (1H, m), 3.50 (2H, m), 3.56 (2H, m), 3.96 (1H, m), 4.03 (3H, s), 4.80 (2H, t, J=5.2Hz), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 7.19 (1H, d, J=2.8Hz), 7.23 (1H, dd, J= 2.8, 9.2Hz), 7.48 (1H, d, J=2.8Hz), 7.53 (1H, s), 7.97 (1H, s), 8.26 (1H, d, J=9.2Hz), 8.29 (1H, m), 8.66 (1H, d, J=5.2Hz), 8.72 (1H, s).

実施例 4 1 3

N 6—(1, 3—ジオキソラン—2—イルメチル)—4—(3—クロロ—4—(((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ)—7—メトキシ—6—キノリンカルボキサミド

4—(3—クロロ—4—(((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ)—7—メトキシ—6—キノリンカルボキシリック アシド(200mg, 0.467mmol) と 2—アミノメチル—1, 3—ジオキソランから、実施例 4 1 2 と同様な手法により表記化合物(190.3mg, 0.371mmol, 79.4%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm): 0.41 (2H, m), 0.65 (2H, m), 2.56 (1H, m), 3.51 (2H, m), 3.85 (2H, m), 3.96 (2H, m), 4.04 (3H, s), 5.04 (1H, m), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 7.20 (1H, d, J=2.8Hz), 7.25 (1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.49 (1H, d, J=2.8Hz), 7.54 (1H, s), 7.99 (1H, s), 8.27 (1H, d, J=9.2Hz), 8.48 (1H, m), 8.64 (1H, s), 8.68 (1H, d, J=5.2Hz).

実施例 4 1 4

N 6 - (t e r t - ブトキシ) - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

4 - (3 - クロロ - 4 - (((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキシリック アシド (428mg, 1.00mmol) と t e r t - ブトキシルアミン ヒドロクロリドから、実施例 4 1 2 と同様な手法により表記化合物 (360mg, 0.722mmol, 72.2%) を白色結晶として得た。
¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm): 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 1.25 (9H, s), 2.56 (1H, m), 3.97 (3H, s), 6.52 (1H, d, J=5.2Hz), 7.18 (1H, d, J=2.8Hz), 7.22 (1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.47 (1H, d, J=2.8Hz), 7.49 (1H, s), 7.97 (1H, s), 8.24 (1H, s), 8.26 (1H, d, J=9.2Hz), 8.65 (1H, d, J=5.2Hz), 10.75 (1H, s).

実施例 4 1 5

N 6 - (2 - フルオロエチル) - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

4 - (3 - クロロ - 4 - (((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキシリック アシド (171mg, 0.40mmol) と 2 - フルオロエチルアミン ヒドロクロリドから、実施例 4 1 2 と同様な手法により表記化合物 (130.7mg, 0.276mmol, 69.1%) を白色結晶として得た。
¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm): 0.41 (2H, m), 0.65 (2H, m), 2.56 (1H, m), 3.59 (1H, m), 3.67 (1H, m), 4.03 (3H, s), 4.50 (1H, m), 4.62 (1H, m), 6.52 (1H, d, J=5.2Hz), 7.19 (1H, d, J=2.8Hz), 7.24 (1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.49 (1H, d, J=2.8Hz), 7.53 (1H, s), 7.99 (1H, s), 8.28 (1H, d, J=9.2Hz), 8.58 - 8.62 (2H, m), 8.67 (1H, d, J=5.2Hz).

実施例 4 1 6

N 6 - (2 - (メチルチオ) エチル) - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシリック アシド(171mg, 0.40mmol)と2-(メチルチオ)エチルアミンから、実施例412と同様な手法により表記化合物(146.2mg, 0.292mmol, 73.0%)を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 2.10 (3H, s), 2.56 (1H, m), 2.67 (2H, m), 3.50 (2H, m), 4.02 (3H, s), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 7.18 (1H, d, J=2.8Hz), 7.22 (1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.48 (1H, d, J=2.8Hz), 7.51 (1H, s), 7.97 (1H, s), 8.26 (1H, d, J=9.2Hz), 8.56 (1H, m), 8.61 (1H, s), 8.65 (1H, d, J=5.2Hz).

実施例417

N-6-メトキシ-4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシリック アシド(171mg, 0.40mmol)とメトキシルアミン ヒドロクロリドから、実施例412と同様な手法により表記化合物(109.3mg, 0.239mmol, 59.9%)を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 2.56 (1H, m), 3.74 (3H, s), 3.99 (3H, s), 6.54 (1H, d, J=5.2Hz), 7.20 (1H, d, J=2.8Hz), 7.25 (1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.48 (1H, d, J=2.8Hz), 7.49 (1H, s), 7.99 (1H, s), 8.28 (1H, d, J=9.2Hz), 8.43 (1H, s), 8.67 (1H, d, J=5.2Hz), 11.46 (1H, s).

実施例418

N-(4-((7-(ベンジルオキシ)-6-シアノ-4-キノリル))オキシ-2-クロロフェニル)-N'-シクロプロピルウレア

4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)-7-ベンジルオキシ-6-シアノキノリン(8.037g, 20.0mmol)をジメチルホルムアミド(40ml)に窒素雰囲気下に溶解させ、ピリジン(1.94ml, 24.0mmol)、フェニル クロロフォルメート(3.01ml, 24.0mmol)を室温にて滴下し、1時間攪拌した。シクロプロピルアミン(3.46ml, 50mmol)を滴下し、さらに3時間攪拌した。反応液に水(400ml)、ジエチルエーテ

ル(400ml)を加えて一晚攪拌し、析出した結晶をろ取し、水、ジエチルエーテルで洗淨し、70℃にて乾燥することにより表記化合物(8.570g, 17.7mmol, 88.4%)を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ(ppm) : 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 2.56 (1H, m), 5.45 (2H, s), 6.58 (1H, d, J=5.2Hz), 7.19 (1H, d, J=2.8Hz), 7.25 (1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.36 (1H, m), 7.44 (2H, t, J= 7.2Hz), 7.50 (1H, d, J=2.8Hz), 7.54 (2H, d, J=7.2Hz), 7.71 (1H, s), 7.98 (1H, s), 8.27 (1H, d, J=9.2Hz), 8.73 (1H, d, J=5.2Hz), 8.77 (1H, s).

実施例 4 1 9

N—(2-クロロ-4-((6-シアノ-7-(3-(ジエチルアミノ)プロポキシ)-4-キノリル)オキシ)フェニル)—N'-シクロプロピルウレア

N—(4-((7-(ベンジルオキシ)—6-シアノ-4-キノリル))オキシ-2-クロロフェニル)—N'-シクロプロピルウレア(8.53g, 17.6mmol)から実施例 8 3と同様な手法により、N—(4-(6-シアノ-7-ヒドロキシ-4-キノリル)オキシ-2-クロロフェニル)—N'-シクロプロピルウレア粗生成物(5.67g)を淡褐色結晶として得た。この粗生成物(500mg, 1.60mmol)とN—(3-クロロプロピル)—N, N-ジエチルアミン塩酸塩から、実施例 7と同様の手法により表記化合物(200mg, 0.394mmol, 24.6%)を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ(ppm) : 0.79 (2H, m), 0.96 (2H, m), 1.05 (6H, t, J=7.2Hz), 2.06 (2H, m), 2.52-2.60 (5H, m), 2.67-2.73 (3H, m), 4.29 (2H, t, J=6.0Hz), 5.00 (1H, s), 6.49 (1H, d, J=5.2Hz), 7.12 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.48 (1H, s), 7.72 (1H, s), 8.44 (1H, d, J=8.8Hz), 8.66 (1H, s), 8.68 (1H, d, J=5.2Hz).

実施例 4 2 0

tert-ブチル 4-(((4-(3-クロロ-4-((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノフェノキシ)—6-シアノ-7-キノリル)オキシ)メチル)—1-ペリジンカルボキシレート

N—(4-(6-シアノ-7-ヒドロキシ-4-キノリル)オキシ-2-クロロフェニル)—N'-シクロプロピルウレア粗生成物(1.00g, 3.20mmol)とtert

tert-ブチル 4-(プロモメチル)-1-ピペリジんカルボキシレートから、実施例7と同様の手法により表記化合物(275.8mg, 0.466mmol, 14.6%)を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ(ppm): 0.79 (2H, m), 0.96 (2H, m), 1.33 (3H, m), 1.48 (9H, s), 1.93 (2H, m), 2.16 (1H, m), 2.68 (1H, m), 2.79 (2H, m), 4.06 (2H, d, J=6.8Hz), 4.20 (2H, m), 4.99 (1H, s), 6.50 (1H, d, J=5.2Hz), 7.12 (1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.43 (1H, d, J=2.8Hz), 7.72 (1H, s), 8.44 (1H, d, J=9.2Hz), 8.66 (1H, s), 8.68 (1H, d, J=5.2Hz).

実施例 4 2 1

N-(2-クロロ-4-((6-シアノ-7-(4-ピペリジルメトキシ)-4-キノリル)オキシ)フェニル)-N'-シクロプロピルウレア

tert-ブチル 4-(((4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノフェノキシ)-6-シアノ-7-キノリル)オキシ)メチル)-1-ピペリジんカルボキシレート(501mg, 0.846mmol)にトリフルオロ酢酸(2.5ml)を室温にて加えて1時間攪拌した。反応液を氷水浴冷却下、水(35ml)で希釈し、炭酸水素ナトリウム(3.5g)を徐々に加えて中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、酢酸エチルに懸濁させ、ヘキサンで希釈することにより析出した結晶をろ取、通風乾燥して表記化合物(414.4mg, 0.842mmol, 99.6%)を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ(ppm): 0.41 (2H, m), 0.65 (2H, m), 1.49 (2H, m), 1.92-1.97 (3H, m), 2.48 (1H, m), 2.56 (1H, m), 2.86-2.93 (3H, m), 4.19 (2H, d, J=6.0Hz), 6.58 (1H, dd, J=1.2, 5.2Hz), 7.20 (1H, s), 7.24 (1H, d, J=9.2Hz), 7.48 (1H, d, J=1.2Hz), 7.63 (1H, s), 7.99 (1H, s), 8.27 (1H, d, J=9.2Hz), 8.72-8.75 (2H, m).

実施例 4 2 2

N-(2-クロロ-4-((6-シアノ-7-((1-メチル-4-ピペリジル)メトキシ)-4-キノリル)オキシ)フェニル)-N'-シクロプロピルウレア

N-(2-クロロ-4-((6-シアノ-7-(4-ピペリジルメトキシ)-4-キノリル)オキシ)フェニル)-N'-シクロプロピルウレア(540mg, 0.846mmol)

をテトラヒドロフラン(20ml)-メタノール(20ml)に溶解後、37%ホルムアルデヒド水溶液(1ml)、酢酸(0.10ml, 1.69mmol)、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(106mg, 1.69mmol)を室温にて加え、1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶をろ取、通風乾燥することにより、表記化合物(282mg, 0.557mmol, 65.9%)を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm) : 0.41 (2H, m), 0.66 (2H, m), 1.39 (2H, m), 1.75-1.90 (5H, m), 2.15 (3H, s), 2.56 (1H, m), 2.79 (2H, d, J=7.2Hz), 4.14 (2H, d, J=5.6Hz), 6.57 (1H, d, J=5.2Hz), 7.19 (1H, d, J=2.8Hz), 7.24 (1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.49 (1H, d, J=2.8Hz), 7.58 (1H, s), 7.98 (1H, s), 8.27 (1H, d, J=9.2Hz), 8.71 -8.75 (2H, m).

実施例 4 2 3

N—(4—((7—(3—ブロモプロポキシ)—6—シアノ—4—キノリル)オキシ)—2—クロロフェニル)—N′—シクロプロピルウレア

N—(4—(6—シアノ—7—ヒドロキシ—4—キノリル)オキシ—2—クロロフェニル)—N′—シクロプロピルウレア粗生成物(500mg, 1.60mmol)と1,3—ジブロモプロパンから、実施例7と同様の手法により表記化合物(129mg, 0.250mmol, 15.6%)を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm) : 0.43 (2H, m), 0.65 (2H, m), 2.37 (2H, m), 2.56 (1H, m), 3.65 (2H, m), 4.41 (2H, m), 6.60 (1H, d, J=5.2Hz), 7.20 (1H, d, J=2.8Hz), 7.26 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.51 (1H, d, J=2.8Hz), 7.65 (1H, s), 7.99 (1H, s), 8.28 (1H, d, J=8.8Hz), 8.73 -8.78 (2H, m).

実施例 4 2 4

N—(2—クロロ—4—(6—シアノ—7—(3—(1—ピロリジノ)プロポキシ)—4—キノリル)オキシ)フェニル)—N′—シクロプロピルウレア

N—(4—((7—(3—ブロモプロポキシ)—6—シアノ—4—キノリル)オキシ)—2—クロロフェニル)—N′—シクロプロピルウレア(116mg, 0.225mmol)をジメチルホルムアミド(1.2ml)に溶解させ、ピロリジン(0.20ml)を加えて室温に

て4時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; 酢酸エチル)に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶をろ取、通風乾燥することにより、表記化合物(57.3mg, 0.113mmol, 50.3%)を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm) : 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 1.68 (4H, br), 1.99 (2H, m), 2.45 -2.61 (7H, m), 4.33 (2H, m), 6.56 (1H, d, J=5.2Hz), 7.19 (1H, d, J=2.8Hz), 7.24 (1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.49 (1H, d, J=2.8Hz), 7.59 (1H, s), 7.98 (1H, s), 8.27 (1H, d, J=9.2Hz), 8.72 (1H, d, J=5.2Hz), 8.73 (1H, s).

実施例 4 2 5

N—(2-クロロ-4-((6-シアノ-7-((1-メチル-3-ピペリジル)メトキシ)-4-キノリル)オキシ)フェニル)—N'-シクロプロピルウレア

4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)-6-シアノ-7-((1-メチル-3-ピペリジル)メトキシ)キノリン(246mg, 0.582mmol)をジメチルホルムアミド(6ml)に窒素雰囲気下に溶解させ、ピリジン(0.19ml, 2.33mmol)、フェニルクロロフォルメート(0.15ml, 1.16mmol)を室温にて滴下し、1時間攪拌した。シクロプロピルアミン(0.20ml, 2.91mmol)を滴下し、さらに3時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、メタノールに懸濁させ、これを水で希釈し結晶をろ取、70℃にて乾燥することにより、表記化合物(198.7mg, 0.393mmol, 67.5%)を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm) : 0.41 (2H, m), 0.65 (2H, m), 1.18 (1H, m), 1.54 (1H, m), 1.68 (1H, m), 1.79 (1H, m), 1.90 (2H, m), 2.11 (1H, m), 2.17 (3H, s), 2.56 (1H, m), 2.65 (1H, m), 2.85 (1H, m), 4.18 (2H, d, J=6.4Hz), 6.59 (1H, d, J=5.2Hz), 7.20 (1H, d, J=2.8Hz), 7.26 (1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.51 (1H, s), 7.60 (1H, s), 8.00 (1H, s), 8.29 (1H, d, J=9.2Hz), 8.74 -8.76 (2H, m).

出発物質は以下のようにして合成した。

製造例 4 2 5—14—(4—アミノ—3—クロロフェノキシ)—6—シアノ—7—((1—メチル—3—ピペリジル)メトキシ)キノリン

4—(4—アミノ—3—クロロフェノキシ)—7—ベンジルオキシ—6—シアノキノリン(3.728g, 9.28mmol) から実施例 8 3 と同様な手法により、4—(4—アミノ—3—クロロフェノキシ)—6—シアノ—7—ヒドロキシキノリン粗生成物(3.306g)を淡褐色結晶として得た。この粗生成物(500mg, 1.60mmol)と 3—クロロメチル—1—メチルピペリジン ヒドロクロリドから、実施例 7 と同様の手法により表記化合物 (246mg, 0.581mmol, 36.4%) を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm) : 1.25 (1H, m), 1.62 -2.01 (5H, m), 2.27 (1H, m), 2.33 (3H, s), 2.33 (1H, m), 2.76 (1H, m), 4.05 -4.15 (4H, m), 6.46 (1H, d, J=5.2Hz), 6.86 (1H, d, J=8.8Hz), 6.93 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.14 (1H, d, J=2.8Hz), 7.43 (1H, s), 8.65 -8.67 (2H, m).

実施例 4 2 6tert-ブチル 4—(2—((4—(3—クロロ—4—((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノフェノキシ)—6—シアノ—7—キノリル)オキシ)エチル)—1—ピペリジンカルボキシレート

tert-ブチル 4—(((4—(4—アミノ—3—クロロフェノキシ)—6—シアノ—7—キノリル)オキシ)エチル)—1—ピペリジンカルボキシレート (486.5mg, 0.930mmol) をジメチルホルムアミド(5ml)に窒素雰囲気下に溶解させ、ピリジン(0.170ml, 2.09mmol)、フェニル クロロフォルメート(0.175ml, 1.34mmol)を室温にて滴下し、1時間攪拌した。シクロプロピルアミン(0.322ml, 4.65mmol)を滴下し、さらに一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; 酢酸エチル)に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶をろ取、通風乾燥することにより、表記化合物(343mg, 0.566mmol, 60.8%)を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm) : 0.80 (2H, m), 0.95 (2H, m), 1.21 -1.28 (3H,

m), 1.47 (9H, s), 1.77 (2H, m), 1.89 (2H, m), 2.67 (1H, m), 2.75 (2H, m), 4.12 (2H, m), 4.28 (2H, m), 4.97 (1H, s), 6.50 (1H, d, J=5.2Hz), 7.12 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.25 (1H, d, J=2.8Hz), 7.45 (1H, s), 7.72 (1H, s), 8.44 (1H, d, J=8.8Hz), 8.66 (1H, s), 8.68 (1H, d, J=5.2Hz).

出発物質は以下のようにして合成した。

製造例 4 2 6—1

t e r t—ブチル 4—(2—(((4—アミノ—3—クロロフェノキシ)—6—シアノ—7—キノリル)オキシ)エチル)—1—ピペリジンカルボキシレート

4—(4—アミノ—3—クロロフェノキシ)—6—シアノ—7—ヒドロキシキノリン粗生成物(742mg, 2.38mmol)と t e r t—ブチル 4—(ブromoエチル)—1—ピペリジンカルボキシレートから、実施例 7 と同様の手法により表記化合物(492.6mg, 0.942mmol, 39.6%)を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 1.11-1.31 (4H, m), 1.46 (9H, s), 1.77 (2H, m), 1.90 (2H, m), 2.52-2.56 (3H, m), 4.11 (2H, m), 4.27 (2H, m), 6.48 (1H, d, J=5.2Hz), 6.86 (1H, d, J=9.2Hz), 6.93 (1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.14 (1H, d, J=2.8Hz), 7.44 (1H, s), 8.66-8.68 (2H, m).

実施例 4 2 7

N—(2—クロロ—4—((6—シアノ—7—(2—(4—ピペリジル)エトキシ)—4—キノリル)オキシ)フェニル)—N′—シクロプロピルウレア

t e r t—ブチル 4—(((4—(3—クロロ—4—((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノフェノキシ)—6—シアノ—7—キノリル)オキシ)エチル)—1—ピペリジンカルボキシレート(343mg, 0.566mmol)にトリフルオロ酢酸(3.0ml)を室温にて加えて1時間攪拌した。反応液を氷水浴冷却下、水(40ml)で希釈し、炭酸水素ナトリウム(4.0g)を徐々に加えて中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、酢酸エチルに懸濁させ、ヘキサンで希釈することにより析出した結晶をろ取、通風乾燥して表記化合物(286mg, 0.566mmol, 定量的)を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 0.78 (2H, m), 0.95 (2H, m), 1.63 (2H, m), 1.96-2.05 (5H, m), 2.66 (1H, m), 2.90 (2H, m), 3.41 (2H, m), 4.27-4.30 (3H,

m), 5.10 (1H, s), 6.50 (1H, d, J=5.2Hz), 7.12 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.27 (1H, d, J=2.8Hz), 7.46 (1H, s), 7.73 (1H, s), 8.44 (1H, d, J=8.8Hz), 8.66 (1H, s), 8.68 (1H, d, J=5.2Hz).

実施例 4 2 8

N-(2-クロロ-4-((6-シアノ-7-(2-(1-メチル-4-ピペリジル)エトキシ)-4-キノリル)オキシ)フェニル)-N'-シクロプロピルウレア

N-(2-クロロ-4-((6-シアノ-7-(2-(4-ピペリジルエトキシ))-4-キノリル)オキシ)フェニル)-N'-シクロプロピルウレア(286mg, 0.566mmol)をテトラヒドロフラン(5ml)-メタノール(5ml)に溶解後、37%ホルムアルデヒド水溶液(0.5ml)、酢酸(0.065ml, 1.13mmol)、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(71mg, 1.13mmol)を室温にて加え、1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶をろ取、通風乾燥することにより、表記化合物(218.2mg, 0.420mmol, 74.1%)を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm) : 0.41 (2H, m), 0.65 (2H, m), 1.23 (2H, m), 1.50 (1H, m), 1.71-1.88 (6H, m), 2.15 (3H, s), 2.56 (1H, m), 2.75 (2H, m), 4.33 (2H, t, J=6.4Hz), 6.58 (1H, d, J=5.2Hz), 7.20 (1H, d, J=2.8Hz), 7.26 (1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.50 (1H, d, J=2.8Hz), 7.62 (1H, s), 8.00 (1H, s), 8.28 (1H, d, J=9.2Hz), 8.73-8.75 (2H, m).

実施例 4 2 9

N-(2-クロロ-4-((6-シアノ-7-(((2R)-3-(ジエチルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)オキシ)-4-キノリル)オキシ)フェニル)-N'-シクロプロピルウレア

(4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)-6-シアノ-7-(((2R)-3-(ジエチルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)オキシ)キノリン)(96.9mg, 0.22mmol)をジメチルホルムアミド(1ml)に窒素雰囲気下に溶解させ、ピリジン(0.027ml, 0.33mmol)、フェニルクロロフォルメート(0.035ml, 0.28mmol)を室

温にて滴下し、1時間攪拌した。シクロプロピルアミン(0.10ml)を滴下し、さらに一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；酢酸エチル）に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶をろ取、通風乾燥することにより、表記化合物（61.6mg, 0.118mmol, 53.5%）を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm) : 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 0.96 (6H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.42-2.67 (7H, m), 3.95 (1H, m), 4.21 (1H, m), 4.30 (1H, m), 4.91 (1H, m), 6.57 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 7.19 (1H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 7.25 (1H, dd, $J=2.8, 9.2\text{Hz}$), 7.50 (1H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 7.61 (1H, s), 7.98 (1H, s), 8.27 (1H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 8.70 (1H, s), 8.72 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$).

出発物質は以下のようにして合成した。

製造例 4 2 9—1

4—(4—アミノ—3—クロロフェノキシ)—6—シアノ—7—((2R)—オキシラン—2—イル) メトキシキノリン

4—(4—アミノ—3—クロロフェノキシ)—6—シアノ—7—ヒドロキシキノリン粗生成物(1.00g, 3.21mmol)と(2R)—オキシラン—2—イルメチル 4—メチル—1—ベンゼンスルフォネートから、実施例7と同様の手法により表記化合物（198mg, 0.538mmol, 16.8%）を淡褐色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm) : 2.93 (1H, m), 2.98 (1H, m), 3.50 (1H, m), 4.12 (2H, m), 4.24 (1H, dd, $J=5.2, 11.2\text{Hz}$), 4.49 (1H, dd, $J=2.8, 11.2\text{Hz}$), 6.49 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 6.86 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.93 (1H, dd, $J=2.8, 8.8\text{Hz}$), 7.14 (1H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 7.48 (1H, s), 8.66-8.68 (2H, m).

製造例 4 2 9—2

4—(4—アミノ—3—クロロフェノキシ)—6—シアノ—7—(((2R)—3—(ジエチルアミノ)—2—ヒドロキシプロピル) オキシ) キノリン

4—(4—アミノ—3—クロロフェノキシ)—6—シアノ—7—((2R)—オキシラン—2—イル) メトキシキノリン(96mg, 0.261mmol)を窒素雰囲気下、テト

ラヒドロフラン(2.6ml)に溶解させ、ジエチルアミン(0.5ml)を加え、50℃にて5日間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；酢酸エチル）に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶をろ取、通風乾燥することにより、表記化合物（96.9mg, 0.220mmol, 84.2%）を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm) : 1.09 (6H, t, J=7.2Hz), 2.57 -2.74 (8H, m), 4.12 (2H, m), 4.25 (2H, d, J=4.8Hz), 6.48 (1H, d, J=5.2Hz), 6.85 (1H, d, J=8.8Hz), 6.93 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.14 (1H, d, J=2.8Hz), 7.49 (1H, s), 8.66-8.68 (2H, m).

実施例 430

N—(2-クロロ-4-((6-シアノ-7-(((2S)-3-(ジエチルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)オキシ)-4-キノリル)オキシ)フェニル)—N'-シクロプロピルウレア

4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)—6-シアノ-7-(((2S)-3-(ジエチルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)オキシ)キノリン(78.6mg, 0.18mmol)をジメチルホルムアミド(1ml)に窒素雰囲気下に溶解させ、ピリジン(0.022ml, 0.27mmol)、フェニルクロロフォルメート(0.028ml, 0.22mmol)を室温にて滴下し、1時間攪拌した。シクロプロピルアミン(0.10ml)を滴下し、さらに一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；酢酸エチル）に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶をろ取、通風乾燥することにより、表記化合物（37.8mg, 0.072mmol, 40.5%）を淡黄色結晶として得た。

出発物質は以下のようにして合成した。

製造例 430-1

4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)—6-シアノ-7-((2S)-オキシラン-2-イル)メトキシキノリン

4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)—6-シアノ-7-ヒドロキシキノリン

ノリン粗生成物(1.00g, 3.21mmol)と(2S)-オキシラン-2-イルメチル 4-メチル-1-ベンゼンスルフォネートから、実施例7と同様の手法により表記化合物(147mg, 0.400mmol, 12.5%)を淡褐色結晶として得た。

製造例 430-2

4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)-6-シアノ-7-(((2S)-3-(ジエチルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)オキシ)キノリン

4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)-6-シアノ-7-((2S)-オキシラン-2-イル)メトキシキノリン(72mg, 0.196mmol)を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン(2.0ml)に溶解させ、ジエチルアミン(0.4ml)を加え、50℃にて5日間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; 酢酸エチル)に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶をろ取、通風乾燥することにより、表記化合物(78.6mg, 0.178mmol, 91.1%)を淡黄色結晶として得た。

実施例 431

N-(2-クロロ-4-((6-シアノ-7-(((2R)-2-ヒドロキシ-3-(1-ピロリジノ)プロピル)オキシ)-4-キノリル)オキシ)フェニル)-N'-シクロプロピルウレア

4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)-6-シアノ-7-(((2R)-2-ヒドロキシ-3-(1-ピロリジノ)プロピル)オキシ)キノリン(95.1mg, 0.217mmol)をジメチルホルムアミド(1ml)に窒素雰囲気下に溶解させ、ピリジン(0.026ml, 0.33mmol)、フェニルクロロフォルメート(0.034ml, 0.27mmol)を室温にて滴下し、1時間撹拌した。シクロプロピルアミン(0.10ml)を滴下し、さらに一晩撹拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; 酢酸エチル)に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶をろ取、通風乾燥することにより、表記化合物(40.3mg, 0.077mmol, 35.6%)を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.44 (2H, m), 0.68 (2H, m), 1.69 (4H,

br), 2.50-2.75 (7H, m), 4.02 (1H, m), 4.22 (1H, dd, J=5.6, 10.4Hz), 4.31 (1H, dd, J=3.6, 10.4Hz), 5.04 (1H, m), 6.59 (1H, d, J=5.2Hz), 7.21 (1H, d, J=2.8Hz), 7.27 (1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.52 (1H, d, J=2.8Hz), 7.63 (1H, s), 7.99 (1H, s), 8.29 (1H, d, J=9.2Hz), 8.72 -8.74 (2H, m).

製造例 4 3 1—1

4—(4—アミノ—3—クロロフェノキシ)—6—シアノ—7—(((2 R)—2—ヒドロキシ—3—(1—ピロリジノ)プロピル)オキシ)キノリン

4—(4—アミノ—3—クロロフェノキシ)—6—シアノ—7—((2 R)—オキシラン—2—イル)メトキシキノリン(96mg, 0.261mmol)を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン(2.0ml)に溶解させ、ピロリジン(0.2ml)を加え、室温にて5日間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; 酢酸エチル)に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶をろ取、通風乾燥することにより、表記化合物(95.5mg, 0.218mmol, 83.4%)を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 1.26 (2H, m), 1.82 (4H, br), 2.58 -2.76 (5H, m), 2.94 (1H, m), 4.11 (2H, m), 4.20 -4.45 (2H, m), 6.48 (1H, d, J=5.2Hz), 6.85 (1H, d, J=8.8Hz), 6.93 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.14 (1H, d, J=2.8Hz), 7.49 (1H, s), 8.66 -8.68 (2H, m).

実施例 4 3 2

N—(2—クロロ—4—((6—シアノ—7—(((2 S)—2—ヒドロキシ—3—(1—ピロリジノ)プロピル)オキシ)—4—キノリル)オキシ)フェニル)—N′—シクロプロピルウレア

4—(4—アミノ—3—クロロフェノキシ)—6—シアノ—7—(((2 R)—2—ヒドロキシ—3—(1—ピロリジノ)プロピル)オキシ)キノリン(82.0mg, 0.187mmol)をジメチルホルムアミド(1ml)に窒素雰囲気下に溶解させ、ピリジン(0.023ml, 0.28mmol)、フェニルクロロフォルメート(0.029ml, 0.23mmol)を室温にて滴下し、1時間攪拌した。シクロプロピルアミン(0.10ml)を滴下し、さらに一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、

シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；酢酸エチル）に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶をろ取、通風乾燥することにより、表記化合物（25.0mg, 0.048mmol, 25.6%）を淡黄色結晶として得た。

製造例 4 3 2—1

4—（4—アミノ—3—クロロフェノキシ）—6—シアノ—7—（（2 S）—2—ヒドロキシ—3—（1—ピロリジノ）プロピル）オキシ）キノリン

4—（4—アミノ—3—クロロフェノキシ）—6—シアノ—7—（（2 S）—オキシラン—2—イル）メトキシキノリン(72mg, 0.196mmol)を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン(1.5ml)に溶解させ、ピロリジン(0.15ml)を加え、室温にて5日間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；酢酸エチル）に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶をろ取、通風乾燥することにより、表記化合物（82.0mg, 0.187mmol, 95.4%）を淡黄色結晶として得た。

実施例 4 3 3

メチル 4—（4—（（4—フルオロアニリノ）カルボニル）（メチル）アミノ）フェノキシ）—7—メトキシ—6—キノリンカルボキシレート

実施例 10と同様の手法により、メチル 7—メトキシ—4—（4—（メチルアミノ）フェノキシ）キノリンカルボキシレート(828mg, 2.45mmol)と4—フルオロフェニル イソシアネートから表記化合物(1.078g, 2.27mmol, 92.6%)を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.39 (3H, s), 3.98 (3H, s), 4.06 (3H, s), 6.20 (1H, s), 6.57 (1H, d, J=5.2Hz), 6.97 (2H, m), 7.24 -7.34 (4H, m), 7.46 (2H, m), 7.52 (1H, s), 8.71 (1H, d, J=5.2Hz), 8.78 (1H, s).

出発物質は以下の方法で合成した。

製造例 4 3 3—1

メチル 7—メトキシ—4—（4—（メチルアミノ）フェノキシ）—6—キノリンカルボキシレート

4—メチルアミノフェノール(1.11g, 9.00mmol)をジメチルスルホキシド

(15ml)に溶解させ、室温にて水素化ナトリウム(360mg, 9.00mmol)を徐々に加えて20分間攪拌した。公知の方法で得られる4-クロロ-7-メトキシ-6-メトキシカルボニルキノリン(1.51g, 6.00mmol)を加え、100℃にて2時間攪拌下に加熱した。室温まで放冷し、反応液を酢酸エチルと水で分配、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; 酢酸エチル)に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶をろ取、通風乾燥することにより、表記化合物(830mg, 2.45mmol, 40.9%)を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 2.88 (3H, s), 3.83 (1H, br), 3.97 (3H, s), 4.04 (3H, s), 6.42 (1H, d, J=5.2Hz), 6.68 (2H, d, J=8.8Hz), 7.01 (2H, d, J=8.8Hz), 7.45 (1H, s), 8.60 (1H, d, J=5.2Hz), 8.84 (1H, s).

実施例 4 3 4

4-(4-(((4-フルオロアニリノ)カルボニル)(メチル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシリック アシド

メチル 4-(4-(((4-フルオロアニリノ)カルボニル)(メチル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシレート(1.042g, 2.19mmol)にメタノール(20ml)、2規定水酸化ナトリウム水溶液(5ml)を加え、室温で3時間攪拌した。反応液に2規定塩酸を加えて中和後、メタノールを減圧留去し、析出した白色結晶をろ取、70℃にて乾燥し、表記化合物(1.01g, 2.19mmol, 定量的)を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.29 (3H, s), 3.96 (3H, s), 6.64 (1H, d, J=5.2Hz), 7.06 (2H, t, J=8.8Hz), 7.33 (2H, d, J=8.8Hz), 7.42 -7.50 (5H, m), 8.23 (1H, s), 8.54 (1H, s), 8.70 (1H, d, J=5.2Hz), 13.09 (1H, br).

実施例 4 3 5

N6-シクロプロピル-4-(4-(((4-フルオロアニリノ)カルボニル)(メチル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

4-(4-(((4-フルオロアニリノ)カルボニル)(メチル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシリック アシド(115mg,

0.25mmol) をジメチルホルムアミド(2ml) に窒素雰囲気下に溶解させ、トリエチルアミン(0.2ml), (1H—1, 2, 3—ベンゾトリアゾール—1—イルオキシ) (トリ (ジメチルアミノ)) フォスフォニウム ヘキサフルオロフォスフェート (221mg, 0.50mmol), シクロプロピルアミン(0.10ml) を順次室温にて加えた後、一晚攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル) により精製した。目的物を含む画分を減圧濃縮した後、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶をろ取、通風乾燥することにより、表記化合物 (78.7mg, 0.157mmol, 63.1%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.57 (2H, m), 0.70 (2H, m), 2.86 (1H, m), 3.29 (3H, s), 3.98 (3H, s), 6.64 (1H, d, J=5.2Hz), 7.06 (2H, t, J=8.8Hz), 7.31 (2H, d, J=8.8Hz), 7.42–7.49 (5H, m), 8.23 (1H, s), 8.34 (1H, d, J=4.0Hz), 8.43 (1H, s), 8.68 (1H, d, J=5.2Hz).

実施例 4 3 6

N 6—(2—メトキシエチル)—4—(4—(((4—フルオロアニリノ) カルボニル) (メチル) アミノ) フェノキシ)—7—メトキシ—6—キノリンカルボキサミド

実施例 4 3 5 と同様な手法により、4—(4—(((4—フルオロアニリノ) カルボニル) (メチル) アミノ) フェノキシ)—7—メトキシ—6—キノリンカルボキシリック アシド(115mg, 0.25mmol) と 2—メトキシエチルアミンから表記化合物 (97.0mg, 0.187mmol, 75.1%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.29 (3H, s), 3.30 (3H, s), 3.48 (4H, br), 4.02 (3H, s), 6.65 (1H, d, J=5.2Hz), 7.06 (2H, t, J=8.8Hz), 7.32 (2H, d, J=8.8Hz), 7.43–7.48 (4H, m), 7.52 (1H, s), 8.23 (1H, s), 8.45 (1H, br), 8.62 (1H, s), 8.69 (1H, d, J=5.2Hz).

実施例 4 3 7

N 6—メトキシ—4—(4—(((4—フルオロアニリノ) カルボニル) (メチル) アミノ) フェノキシ)—7—メトキシ—6—キノリンカルボキサミド

実施例 4 3 5 と同様な手法により、4-（4-（（4-フルオロアニリノ）カルボニル）（メチル）アミノ）フェノキシ）-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシリック アシド(115mg, 0.25mmol) とメトキシルアミン ヒドロクロリドから表記化合物 (79.2mg, 0.161mmol, 64.8%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.29 (3H, s), 3.73 (3H, s), 3.98 (3H, s), 6.65 (1H, d, J=5.2Hz), 7.06 (2H, t, J=8.8Hz), 7.32 (2H, d, J=8.8Hz), 7.42 -7.50 (5H, m), 8.23 (1H, s), 8.44 (1H, s), 8.69 (1H, d, J=5.2Hz), 11.45 (1H, s).

実施例 4 3 8

N 6-（2-エトキシエチル）-4-（3-クロロ-4-（（シクロプロピルアミノ）カルボニル）アミノ）フェノキシ）-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

4-（3-クロロ-4-（（シクロプロピルアミノ）カルボニル）アミノ）フェノキシ）-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシリック アシド(86mg, 0.20mmol) をジメチルホルムアミド(2ml) に窒素雰囲気下に溶解させ、2-エトキシエチルアミン(0.042ml, 0.40mmol), トリエチルアミン(0.2ml), ((1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール -1-イルオキシ) (トリ (ジメチルアミノ)) フォスフォニウム ヘキサフルオロフォスフェート) (133mg, 0.20mmol) を順次室温にて加えた後、一晚攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶をろ取、通風乾燥することにより、表記化合物 (87.7mg, 0.176mmol, 87.9%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.42 (2H, m), 0.64 (2H, m), 1.13 (3H, t, J=6.8Hz), 2.56 (1H, m), 3.44 -3.53 (6H, m), 4.02 (3H, s), 6.52 (1H, d, J=5.2Hz), 7.18 (1H, d, J=2.8Hz), 7.22 (1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.48 (1H, d, J=2.8Hz), 7.52 (1H, s), 7.97 (1H, s), 8.25 (1H, s), 8.26 (1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 8.46 (1H, m), 8.62 (1H, s), 8.66 (1H, d, J=5.2Hz).

実施例 4 3 9

N 6-（2-（2-プロポキシ）エチル）-4-（3-クロロ-4-（（シクロプロピルアミノ）カルボニル）アミノ）フェノキシ）-7-メトキシ-6-キノ

リンカルボキサミド

4- (3-クロロ-4- (((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキシリック アシド (86mg, 0.20mmol) と 2- (2-プロポキシ) エチルアミンから、実施例 4 3 8 と同様な手法により表記化合物 (90.0mg, 0.175mmol, 87.7%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 1.11 (6H, d, J=6.4Hz), 2.56 (1H, m), 3.43-3.53 (4H, m), 3.60 (1H, m), 4.02 (3H, s), 6.52 (1H, d, J=5.2Hz), 7.18 (1H, d, J=2.8Hz), 7.22 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.47 (1H, d, J=2.8Hz), 7.52 (1H, s), 7.97 (1H, s), 8.26 (1H, d, J=8.8Hz), 8.43 (1H, m), 8.46 (1H, s), 8.66 (1H, d, J=5.2Hz).

実施例 4 4 0

N 6- (2-シアノエチル) -4- (3-クロロ-4- (((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

4- (3-クロロ-4- (((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキシリック アシド (86mg, 0.20mmol) と 3-アミノプロピオニトリルから、実施例 4 3 8 と同様な手法により表記化合物 (73.8mg, 0.154mmol, 76.5%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 2.56 (1H, m), 2.81 (2H, m), 3.56 (2H, m), 4.02 (3H, s), 6.53 (1H, d, J=5.2Hz), 7.20 (1H, d, J=2.8Hz), 7.24 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.49 (1H, d, J=2.8Hz), 7.53 (1H, s), 7.99 (1H, s), 8.27 (1H, d, J=8.8Hz), 8.61 (1H, s), 8.67 (1H, d, J=5.2Hz), 8.74 (1H, m).

実施例 4 4 1

N 6-シアノメチル-4- (3-クロロ-4- (((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

4- (3-クロロ-4- (((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキシリック アシド (86mg, 0.20mmol) と 2-アミノアセトニトリル ヒドロクロリドから、実施例 4 3 8 と同

様な手法により表記化合物 (82.7mg, 0.178mmol, 88.8%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 2.56 (1H, m), 4.05 (3H, s), 4.35 (2H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 6.54 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 7.20 (1H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 7.25 (1H, dd, $J=2.8, 9.2\text{Hz}$), 7.50 (1H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 7.56 (1H, s), 7.99 (1H, s), 8.28 (1H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 8.69 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 8.71 (1H, s), 9.05 (1H, m).

実施例 4 4 2

N 6-メチル-4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシリック アシド (43mg, 0.10mmol) と 40% メチルアミン (メタノール溶液) から、実施例 4 3 8 と同様な手法により表記化合物 (31.6mg, 0.072mmol, 71.7%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 2.56 (1H, m), 2.82 (3H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 4.00 (3H, s), 6.51 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 7.18 (1H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 7.22 (1H, dd, $J=2.8, 9.2\text{Hz}$), 7.47 (1H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 7.50 (1H, s), 7.96 (1H, s), 8.26 (1H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 8.34 (1H, m), 8.57 (1H, s), 8.65 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$).

実施例 4 4 3

N 6-エチル-4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシリック アシド (43mg, 0.10mmol) と 2.0 M エチルアミン (テトラヒドロフラン溶液) から、実施例 4 3 8 と同様な手法により表記化合物 (29.6mg, 0.065mmol, 65.1%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 1.13 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.56 (1H, m), 3.25-3.35 (2H, m), 4.00 (3H, s), 6.51 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 7.18 (1H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 7.21 (1H, dd, $J=2.8, 9.2\text{Hz}$), 7.46 (1H, d, $J=2.8\text{Hz}$),

7.49 (1H, s), 7.96 (1H, s), 8.25 (1H, d, J=9.2Hz), 8.37 (1H, m), 8.52 (1H, s), 8.64 (1H, d, J=5.2Hz).

実施例 4 4 4

N 6-プロピル-4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシリック アシド(43mg, 0.10mmol)とプロピルアミンから、実施例 4 3 8 と同様な手法により表記化合物 (21.6mg, 0.046mmol, 46.1%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 0.90 (3H, t, J=7.2Hz), 1.54 (2H, m), 2.56 (1H, m), 3.22 -3.28 (2H, m), 4.00 (3H, s), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 7.18 (1H, d, J=2.8Hz), 7.21 (1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.46 (1H, d, J=2.8Hz), 7.49 (1H, s), 7.97 (1H, s), 8.27 (1H, d, J=9.2Hz), 8.35 (1H, m), 8.49 (1H, s), 8.64 (1H, d, J=5.2Hz).

実施例 4 4 5

N 6-プロパルギル-4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシリック アシド(43mg, 0.10mmol)とプロパルギルアミンから、実施例 4 3 8 と同様な手法により表記化合物 (25.4mg, 0.055mmol, 54.6%) を白色粉末として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 2.56 (1H, m), 3.13 (1H, m), 4.00 (3H, s), 4.10 (2H, m), 6.53 (1H, d, J=5.2Hz), 7.19 (1H, d, J=2.8Hz), 7.24 (1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.49 (1H, d, J=2.8Hz), 7.53 (1H, s), 7.99 (1H, s), 8.27 (1H, d, J=9.2Hz), 8.59 (1H, s), 8.67 (1H, d, J=5.2Hz), 8.79 (1H, m).

実施例 4 4 6

N 6-シクロプロピルメチル-4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

サミド

4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシリック アシド(43mg, 0.10mmol)と(アミノメチル)シクロプロパン ヒドロクロリドから、実施例 4 3 8と同様な手法により表記化合物(25.6mg, 0.053mmol, 53.2%)を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ(ppm): 0.26 (2H, m), 0.41-0.47 (4H, m), 0.65 (2H, m), 1.06 (1H, m), 2.56 (1H, m), 3.22 (2H, m), 4.03 (3H, s), 6.53 (1H, d, J=5.2Hz), 7.19 (1H, d, J=2.8Hz), 7.24 (1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.48 (1H, d, J=2.8Hz), 7.52 (1H, s), 7.98 (1H, s), 8.27 (1H, d, J=9.2Hz), 8.45 (1H, m), 8.56 (1H, s), 8.67 (1H, d, J=5.2Hz).

実施例 4 4 7

N 6-(cis-2-フルオロシクロプロピル)-4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシリック アシド(43mg, 0.10mmol)とcis-2-フルオロシクロプロピルアミン トシレートから、実施例 4 3 8と同様な手法により表記化合物(38.4mg, 0.079mmol, 79.2%)を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ(ppm): 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 1.03-1.17 (2H, m), 2.56 (1H, m), 2.91 (1H, m), 4.00 (3H, s), 4.79 (1H, m), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 7.20 (1H, d, J=2.8Hz), 7.24 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.47 (1H, d, J=2.8Hz), 7.51 (1H, s), 7.98 (1H, s), 8.26 (1H, d, J=8.8Hz), 8.45 (1H, m), 8.50 (1H, s), 8.65 (1H, d, J=5.2Hz).

実施例 4 4 8

N 6-(3-メトキシプロピル)-4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシリック アシド(43mg, 0.10mmol)と3-メトキシプロピルアミンから、実施例438と同様な手法により表記化合物(30.3mg, 0.061mmol, 60.7%)を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 1.77 (2H, m), 2.56 (1H, m), 3.24 (3H, s), 3.34-3.42 (4H, m), 4.00 (3H, s), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 7.20 (1H, d, J=2.8Hz), 7.24 (1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.47 (1H, d, J=2.8Hz), 7.50 (1H, s), 7.96 (1H, s), 8.27 (1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 8.41 (1H, m), 8.54 (1H, s), 8.65 (1H, d, J=5.2Hz).

実施例449

N6-(2-アミノ-2-オキソエチル)-4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシリック アシド(43mg, 0.10mmol)とグリシナミド ヒドロクロリドから、実施例438と同様な手法により表記化合物(37.4mg, 0.077mmol, 77.3%)を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 2.56 (1H, m), 3.94 (2H, d, J=5.6Hz), 4.07 (3H, s), 6.53 (1H, d, J=5.2Hz), 7.14 (1H, s), 7.20 (1H, d, J=2.8Hz), 7.24 (1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.44 (1H, s), 7.50 (1H, d, J=2.8Hz), 7.56 (1H, s), 7.99 (1H, s), 8.27 (1H, d, J=9.2Hz), 8.67-8.71 (2H, m), 8.77 (1H, s).

実施例450

N6-((2R)テトラヒドロ-2-フランイルメチル)-4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシリック アシド(43mg, 0.10mmol)とR-テトラヒドロフルフリルアミンから、実施例438と同様な手法

により表記化合物 (31.8mg, 0.062mmol, 62.2%) を白色粉末として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 1.62 (1H, m), 1.78-1.93 (3H, m), 2.57 (1H, m), 3.38 (2H, m), 3.64 (1H, dd, J=3.6, 14.0Hz), 3.79 (1H, dd, J=4.0, 14.0Hz), 3.99 (1H, m), 4.02 (3H, s), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 7.18 (1H, s), 7.23 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.47 (1H, d, J=2.8Hz), 7.52 (1H, s), 7.97 (1H, s), 8.26 (1H, d, J=8.8Hz), 8.41 (1H, m), 8.59 (1H, s), 8.65 (1H, d, J=5.2Hz).

実施例 4 5 1

N 6 - ((2 S) テトラヒドロ-2-フラニルメチル) -4- (3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

4- (3-クロロ-4- (((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキシリック アシド (43mg, 0.10mmol) と S-テトラヒドロフルフリルアミンから、実施例 4 3 8 と同様な手法により表記化合物 (36.4mg, 0.071mmol, 71.2%) を白色粉末として得た。

実施例 4 5 2

N- (4- (6-シアノ-7-ヒドロキシ-4-キノリル) オキシフェニル) -N' - (4-フルオロフェニル) ウレア

N- (4- (7- (ベンジルオキシ) -6-シアノ-4-キノリル) オキシフェニル) -N' - (4-フルオロフェニル) ウレア (6.20g, 12.3mmol) をトリフルオロ酢酸 (60ml)、チオアニソール (3.6ml, 30.7mmol) に窒素雰囲気下に溶解させた後、60℃にて一晩攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残査に水 (100ml) を加えた後、炭酸水素ナトリウムを加えて中和し、さらにジエチルエーテル (200ml) を加えて攪拌し、析出した結晶をろ取、水、ジエチルエーテルで洗浄し、70℃にて乾燥して黄色結晶として表記化合物 (4.816g, 11.6mmol, 94.8%) を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 6.42 (1H, d, J=5.2Hz), 7.11 (2H, m), 7.22 (2H, m), 7.41 (1H, s), 7.46 (2H, m), 7.58 (2H, m), 8.64 (1H, d, J=5.2Hz), 8.67 (1H, s), 8.73 (1H, s), 8.82 (1H, s).

実施例 4 5 3

N—(4—(6—シアノー7—((2R)—オキシラン—2—イル)メトキシ—4—キノリル)オキシフェニル)—N'—(4—フルオロフェニル)ウレア

N—(4—(6—シアノー7—ヒドロキシ—4—キノリル)オキシフェニル)—N'—(4—フルオロフェニル)ウレア(1.24g, 3.0mmol)と(2R)—オキシラン—2—イルメチル 4—メチル—1—ベンゼンスルフォネートから、実施例 7と同様の手法により表記化合物(713mg, 1.52 mmol, 50.5%)を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ(ppm): 2.81 (1H, m), 2.92 (1H, m), 3.46 (1H, m), 4.17 (1H, dd, J=6.8, 11.6Hz), 4.71 (1H, dd, J=2.4, 11.6Hz), 6.53 (1H, d, J=5.2Hz), 7.12 (2H, m), 7.24 (2H, m), 7.46 (2H, m), 7.58 (2H, m), 7.63 (1H, s), 8.71-8.73 (2H, m), 8.78 (1H, s), 8.83 (1H, s).

実施例 4 5 4

N—(4—((6—シアノー7—(((2R)—2—ヒドロキシ—3—(1—ピロリジノ)プロピル)オキシ)—4—キノリル)オキシ)フェニル)—N'—(4—フルオロフェニル)ウレア

N—(4—(6—シアノー7—((2R)—オキシラン—2—イル)メトキシ—4—キノリル)オキシフェニル)—N'—(4—フルオロフェニル)ウレア(200mg, 0.425mmol)を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン(5.0ml)に溶解させ、ピロリジン(0.5ml)を加え、室温にて一晩攪拌した。反応液を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; 酢酸エチル-メタノール 9:1)に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、メタノール(5ml)を加えて結晶化させ、ろ取、通風乾燥することにより、表記化合物(157.7mg, 0.291mmol, 68.5%)を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ(ppm): 1.67 (4H, br), 2.47-2.52 (5H, m), 2.69 (1H, m), 4.01 (1H, m), 4.20 (1H, dd, J=5.6, 10.8Hz), 4.30 (1H, dd, J=3.6, 10.8Hz), 5.02 (1H, d, J=4.4Hz), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 7.11 (2H, m), 7.23 (2H, m), 7.46 (2H, m), 7.57-7.61 (3H, m), 8.70-8.75 (3H, m), 8.83 (1H, s).

実施例 4 5 5

N—(4—((6—シアノ—7—(((2R)—3—(ジエチルアミノ)—2—ヒドロキシプロピル)オキシ)—4—キノリル)オキシ)フェニル)—N'—(4—フルオロフェニル)ウレア

N—(4—(6—シアノ—7—((2R)—オキシラン—2—イル)メトキシ—4—キノリル)オキシフェニル)—N'—(4—フルオロフェニル)ウレア(200mg, 0.425mmol)を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン(5.0ml)に溶解させ、ジエチルアミン(1.0ml)を加え、60℃にて一晩撹拌した。反応液を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; 酢酸エチル-メタノール 9:1)に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、メタノール(5ml)を加えて結晶化させ、ろ取、通風乾燥することにより、表記化合物(126.4mg, 0.233mmol, 54.7%)を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.96 (6H, t, J=7.2Hz), 2.42 -2.57 (5H, m), 2.64 (1H, m), 3.95 (1H, m), 4.21 (1H, dd, J=5.6, 10.4Hz), 4.30 (1H, dd, J=3.6, 10.4Hz), 4.91 (1H, d, J=4.4Hz), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 7.11 (2H, m), 7.23 (2H, m), 7.46 (2H, m), 7.56 -7.60 (3H, m), 8.70 -8.75 (3H, m), 8.82 (1H, s).

実施例 4 5 6

N—(4—((6—シアノ—7—(((2R)—2—ヒドロキシ—3—(1—ピペリジノ)プロピル)オキシ)—4—キノリル)オキシ)フェニル)—N'—(4—フルオロフェニル)ウレア

N—(4—(6—シアノ—7—((2R)—オキシラン—2—イル)メトキシ—4—キノリル)オキシフェニル)—N'—(4—フルオロフェニル)ウレア(200mg, 0.425mmol)を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン(5.0ml)に溶解させ、ピペリジン(0.5ml)を加え、60℃にて一晩撹拌した。反応液を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; 酢酸エチル-メタノール 9:1)に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、メタノール(5ml)を加えて結晶化させ、ろ取、通風乾燥することにより、表記化合物(169.8mg, 0.306mmol, 71.9%)を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.36 (2H, m), 1.47 (4H, m), 2.34 -2.51 (6H, m), 4.02 (1H, m), 4.20 (1H, dd, J=5.6, 10.4Hz), 4.30 (1H, dd, J=3.2, 10.4Hz),

4.93 (1H, d, J=4.4Hz), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 7.11 (2H, m), 7.23 (2H, m), 7.46 (2H, m), 7.57-7.62 (3H, m), 8.70-8.75 (3H, m), 8.83 (1H, s).

実施例 4 5 7

メチル 7-(ベンジルオキシ)-4-(3-クロロ-(4-((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-6-キノリンカルボキシレート

メチル 4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)-7-(ベンジルオキシ)-6-キノリンカルボキシレート(3.938g, 9.06mmol)をジメチルホルムアミド(40ml)に窒素雰囲気下に溶解させ、ピリジン(1.10ml, 13.6mmol)、フェニル クロロフォルメート(1.70ml, 13.6mmol)を室温にて滴下し、1時間攪拌した。シクロプロピルアミン(1.88ml, 27.2mmol)を滴下し、さらに一晩攪拌した。反応液を酢酸エチル(400ml)と水(200ml)で分配し、有機層を水で洗浄後、減圧濃縮し、酢酸エチル(40ml)を加えて析出した結晶をろ取し、通風乾燥することにより表記化合物(2.225g, 4.30mmol, 47.4%)を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ(ppm): 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 2.56 (1H, m), 3.87 (3H, s), 5.39 (2H, s), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 7.18 (1H, d, J=2.8Hz), 7.24 (1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.32 (1H, m), 7.41 (2H, m), 7.49 (1H, d, J=2.8Hz), 7.54 (2H, m), 7.61 (1H, s), 7.97 (1H, s), 8.26 (1H, d, J=9.2Hz), 8.60 (1H, s), 8.67 (1H, d, J=5.2Hz).

出発物質は以下の方法で合成した。

製造例 4 5 7-1

メチル 4-(((2,2-ジメチル-4,6-ジオキサ-1,3-ジオキサ-5-イリデン)メチル)アミノ)-2-ヒドロキシベンゾエート

公知化合物であるメチル 4-アミノ-2-ヒドロキシベンゾエート(7.59g, 45.4mmol)にメルドラム酸(7.2g, 50mmol)、オルトギ酸トリエチル(50ml)、2-ブロパノール(50ml)を加えて 100℃にて 1時間攪拌した。室温まで放冷し、析出した結晶をろ取し、ジエチルエーテルで洗浄、通風乾燥して表記化合物(13.98g, 43.5mmol, 95.8%)を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ(ppm): 1.76 (6H, s), 3.97 (3H, s), 6.75 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 6.83 (1H, d, J=2.4Hz), 7.90 (1H, d, J=8.8Hz), 8.65 (1H, m),

11.0 (1H, s), 11.20 (1H, m).

製造例 4 5 7-2

メチル 2- (ベンジルオキシ) -4- (((2, 2-ジメチル-4, 6-ジオキソ-1, 3-ジオキサ-5-イリデン) メチル) アミノ) ベンゾエート

窒素雰囲気下室温にて、メチル 4- (((2, 2-ジメチル-4, 6-ジオキソ-1, 3-ジオキサ-5-イリデン) メチル) アミノ) -2-ヒドロキシベンゾエート (13.975g, 43.5mmol) をジメチルホルムアミド (140ml) に懸濁させ、水素化ナトリウム (1.87g, 46.8mmol) を徐々に加えた。1.5 時間後、ベンジルブロミド (5.7ml, 47.9mmol) を滴下し、2 日間攪拌した。反応液を水 (700ml) で希釈し、一晩攪拌後、析出した結晶をろ取、ジエチルエーテルで洗浄し、70℃にて乾燥することにより表記化合物 (15.477g, 37.6mmol, 86.5%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm) : 1.76 (6H, s), 3.91 (3H, s), 5.23 (2H, s), 6.83 (1H, s), 6.88 (1H, m), 7.26 -7.54 (5H, m), 7.95 (1H, m), 8.62 (1H, m), 11.24 (1H, m).

製造例 4 5 7-3

メチル 7- (ベンジルオキシ) -4-オキソ-1, 4-ジヒドロ-6-キノリンカルボキシレート

メチル 2- (ベンジルオキシ) -4- (((2, 2-ジメチル-4, 6-ジオキソ-1, 3-ジオキサ-5-イリデン) メチル) アミノ) ベンゾエート (15.477g, 37.6mmol) に Dowtherm A (160ml) を加えて 200℃にて 1 時間攪拌した。室温まで放冷し、析出した結晶をろ取、ジエチルエーテルで洗浄し、通風乾燥することにより表記化合物 (7.19g, 23.2mmol, 61.8%) を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm) : 3.81 (3H, s), 5.26 (2H, s), 5.97 (1H, d, J=7.6Hz), 7.09 (1H, s), 7.30 -7.53 (5H, m), 7.84 (1H, m), 8.46 (1H, s), 11.69 (1H, m).

製造例 4 5 7-4

メチル 7- (ベンジルオキシ) -4-クロロ-6-キノリンカルボキシレート

メチル 7- (ベンジルオキシ) -4-オキソ-1, 4-ジヒドロ-6-キノリンカルボキシレート (7.19g, 23.2mmol) にチオニルクロリド (70ml) と触媒量の

ジメチルホルムアミドを加えて、攪拌下に 3 時間加熱還流させた。反応液を減圧濃縮し、2 規定水酸化ナトリウム溶液を徐々に加えて中和後、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、ジエチルエーテルを加えて結晶化させ、ろ取、通風乾燥して表記化合物 (4.067g, 12.4mmol) を淡褐色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm) : 4.00 (3H, s), 5.33 (2H, s), 7.31 -7.58 (7H, m), 8.66 (1H, s), 8.75 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$).

製造例 4 5 7 - 5

メチル 4 - (4 - アミノ - 3 - クロロフェノキシ) - 7 - (ベンジルオキシ) - 6 - キノリンカルボキシレート

4 - アミノ - 3 - クロロフェノール (2.22g, 15.45mmol) をジメチルスルホキシド (40ml) に溶解させ、室温にて水素化ナトリウム (618mg, 15.45mmol) を徐々に加えて 30 分間攪拌した。メチル 7 - (ベンジルオキシ) - 4 - クロロ - 6 - キノリンカルボキシレート (4.05g, 12.36mmol) を加え、100°C にて 2 時間攪拌下に加熱した。室温まで放冷し、反応液を酢酸エチルと水で分配、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液 ; 酢酸エチル) に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶をろ取、通風乾燥することにより、表記化合物 (3.938g, 9.06mmol, 73.3%) を淡褐色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm) : 3.98 (3H, s), 4.11 (2H, m), 5.34 (2H, s), 6.43 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 6.85 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.93 (1H, dd, $J=2.8, 8.8\text{Hz}$), 7.14 (1H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 7.30 -7.57 (6H, m), 8.62 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 8.82 (1H, s).

実施例 4 5 8

N 6 - (2 - フルオロエチル) - 4 - (4 - ((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ - 3 - メチルフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

メチル 4 - (4 - アミノ - 3 - メチルフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キ

ノリンカルボキシレート (30 mg, 0.0736 mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド (1.4 ml) に溶解し、トリエチルアミン (0.071 ml), ベンゾトリアゾール-1-イルトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (63 mg) を加え、これに 2-フルオロエチルアミン塩酸塩 (14 mg) を加え、室温で 5 時間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチル・テトラヒドロフランで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾液を減圧留去した。得られた結晶をエタノールに懸濁、これをジエチルエーテルで希釈後結晶を濾取し、ジエチルエーテルで結晶を洗浄、吸引乾燥後、淡黄色結晶として標題化合物 (22 mg, 0.0486 mmol, 66.03%) を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.41-0.45(2H, m), 0.63-0.69(2H, m), 2.22(3H, s), 2.52-2.60(1H, m), 3.61(1H, q, J = 5.2 Hz), 3.67(1H, q, J = 5.2 Hz), 4.03(3H, s), 4.52(1H, t, J = 5.2 Hz), 4.64(1H, t, J = 5.2 Hz), 6.47(1H, d, J = 5.0 Hz), 6.78(1H, m), 7.05(1H, dd, J = 2.8 Hz, 8.8 Hz), 7.11(1H, d, J = 2.8 Hz), 7.52(1H, s), 7.63(1H, s), 7.94(1H, d, J = 8.8 Hz), 8.59-8.62(2H, m), 8.66(1H, d, J = 5.0 Hz).

出発原料は以下のように合成した。

製造例 458-1

メチル 4-(4-アミノ-3-メチルフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシレート

WO 0050405 に記載のメチル 4-クロロ-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシレート (1.5 g, 5.9127 mmol), 4-アミノ-3-クレゾール (1.46 g, 11.8254 mmol) を用いて製造例 395-1 と同様の方法により、褐色結晶として標題化合物 (158 mg, 0.4669 mmol, 7.90%) を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 2.06(3H, s), 3.84(3H, s), 3.95(3H, s), 4.93(2H, s), 6.40(1H, d, J = 5.0 Hz), 6.69(1H, d, J = 8.4 Hz), 6.82(1H, d, J = 8.4 Hz), 6.86(1H, s), 7.47(1H, s), 8.56(1H, s), 8.62(1H, d, J = 5.0 Hz).

製造例 458-2

メチル 4- (4- ((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ-3-メチル
フェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキシレート

4- (4-アミノ-3-メチルフェノキシ) -7-メトキシ-6-メトキシカルボニルキノリン (158 mg, 0.4669 mmol) を用いて製造例 17 と同様の操作によりフェニルカーバメート化し、そのまま精製せず引き続き実施例 11 と同様の操作によりシクロプロピルアミンを作用させることにより、淡褐色結晶として標題化合物 (173 mg, 0.4105 mmol, 87.92%) を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.40-0.43(2H, m), 0.61-0.66(2H, m), 2.20(3H, s), 2.52-2.57(1H, m), 3.85(3H, s), 3.96(3H, s), 6.45(1H, d, J = 5.4 Hz), 6.75(1H, s), 7.04(1H, dd, J = 2.4 Hz, 8.8 Hz), 7.10(1H, d, J = 2.4 Hz), 7.51(1H, s), 7.60(1H, s), 7.92(1H, d, J = 8.8 Hz), 8.57(1H, s), 8.66(1H, d, J = 5.4 Hz).

製造例 458-3

4- (4- ((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ-3-メチルフェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキシリック アシド

N-シクロプロピル-N' - [2-メチル-4- (6-カルボキシル-7-メトキシ-4-キノリル) オキシフェニル] ウレア (173 mg, 0.3972 mmol) をメタノール (3 ml) に溶解し、2 N 水酸化ナトリウム水溶液 (1 ml) を加え、60℃で45分間加熱攪拌した。溶媒を減圧留去し、析出した結晶を再びメタノールに溶解し、これに1 N 塩酸をpH 4になるまで加え、これに飽和食塩水を加えた。酢酸エチル・テトラヒドロフランで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去し、得られた結晶をアセトン・ジエチルエーテルに懸濁させ、結晶を濾取、吸引乾燥することにより、褐色結晶として標題化合物 (95 mg, 0.2332 mmol, 56.80%) を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.42(2H, m), 0.66(2H, m), 2.25(3H, s), 2.57(1H, m), 3.51(1H, brs), 4.05(3H, s), 6.84(1H, d, J = 6.8 Hz), 7.12(1H, brs), 7.16(1H, dd, J = 2.4 Hz, 8.8 Hz), 7.21(1H, brs), 7.74(1H, s), 7.92(1H, s), 8.06(1H, d, J = 8.8 Hz), 8.70(1H, s), 8.95(1H, d, J = 6.8 Hz).

実施例 4 5 9

N 6 - (2 - メトキシエチル) - 4 - (4 - ((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ - 3 - メチルフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

4 - (4 - ((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ - 3 - メチルフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキシリック アシド (3 0 m g , 0 . 0 7 3 6 m m o l) , 2 - メトキシエチルアミン (0 . 0 1 2 3 m l) を用いて実施例 4 5 8 と同様の反応を行い、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : メタノール = 1 0 : 1) で精製し、得られた結晶をアセトン : ジエチルエーテル = 1 : 5 に懸濁、濾取、ジエチルエーテルで結晶を洗浄、吸引乾燥後、淡黄色結晶として標題化合物 (1 7 m g , 0 . 0 3 6 6 m m o l , 4 9 . 7 3 %) を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm): 0.41-0.45(2H, m), 0.63-0.69(2H, m), 2.22(3H, s), 2.54-2.60(1H, s), 3.30(3H, s), 3.50(4H, m), 4.04(3H, s), 6.47(1H, d, J = 5.0 Hz), 6.78(1H, m), 7.05(1H, dd, J = 2.4 Hz, 8.4 Hz), 7.12(1H, d, J = 2.4 Hz), 7.52(1H, s), 7.63(1H, s), 7.94(1H, d, J = 8.4 Hz), 8.45(1H, brs), 8.63(1H, s), 8.66(1H, d, J = 5.0 Hz).

実施例 4 6 0

N 6 - メトキシ - 4 - (4 - ((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ - 3 - メチルフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

4 - (4 - ((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ - 3 - メチルフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキシリック アシド (3 0 m g , 0 . 0 7 3 6 m m o l) , メトキシアミン塩酸塩 (0 . 0 1 2 3 m l) を用いて実施例 4 5 8 と同様の反応を行い、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : メタノール = 1 0 : 1) で精製し、得られた結晶をエタノールに懸濁ヘキサンで希釈、濾取、ヘキサンで結晶を洗浄、吸引乾燥後、淡黄色結晶として標題化合物 (7 m g , 0 . 0 1 6 0 m m o l , 2 1 . 7 4 %) を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm): 0.40-0.45(2H, m), 0.63-0.68(2H, m), 2.21(3H, s), 2.51(3H, s), 2.53-2.59(1H, m), 3.94(3H, s), 6.46(1H, d, J = 5.0

Hz), 6.79(1H, s), 7.04(1H, d, J = 8.4 Hz), 7.09(1H, s), 7.43(1H, s), 7.63(1H, s), 7.92(1H, d, J = 8.4 Hz), 8.04(1H, s), 8.62(1H, d, J = 5.0 Hz), 9.86(1H, s).

実施例 4 6 1

N-[4-(2-シクロプロピル-3 H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-4-イル)オキシフェニル]-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア

2-シクロプロピル-7-(4-アミノフェニルオキシ)-3 H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン 130mg、p-フルオロフェニルイソシアネート 0.06ml、テトラヒドロフラン 5ml、ジメチルホルムアミド 0.5ml を室温下 35 分攪拌した。反応溶液に NH type シリカゲルを加え溶媒を減圧留去しシリカゲルに反応生成物を吸着させた。このシリカゲルを NH type シリカゲルを充填したドライカラムにチャージし、カラム精製（酢酸エチルついで酢酸エチル：メタノール=10：1）を行った。得られた残さを酢酸エチル-メタノール-ヘキサンより固体化し目的物を灰色固体として 38mg 得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.02-1.12 (4H, m), 2.04-2.14 (1H, m), 6.34 (0.75H, d, J= 5.6Hz), 6.35 (0.25H, d, J= 5.6 Hz), 7.05 -7.18 (4H, m), 7.40-7.55 (4H, m), 7.98 (0.75H, d, J= 5.6Hz), 8.07 (0.25H, d, J= 5.6Hz) 8.69 (0.75H, s), 8.70 (0.25H, s), 8.73 (0.75H, s), 8.76 (0.25H, s).

原料は以下のようにして得た。

製造例 4 6 1-1

2-シクロプロピル-7-(4-アミノフェニルオキシ)-3 H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン

4-クロロ-2-ニトロアミノピリジン 9.3g を氷冷した濃硫酸 60ml に少しずつ加えた。加え終わったらすぐに冷浴を取り除き室温で 2.5 時間攪拌した。反応溶液を氷に展開しついで濃アンモニア水を pH5 になるまで加えた。析出した固体を濾取し 60℃で風乾し黄色の固体 11.2g を得た。こうして得た固体 11.2g を p-ニトロフェノール 10.8g、ヒューニツヒ塩基 17ml、1-メチル-2-ピロリジノン 34ml の混合物に加え 120℃で 3 時間加熱攪拌した。室温にもどしついで水 50ml を加え、析出した固体を濾取した。60℃で風乾し 4.77g の固体を得た。この固体

4.77g をテトラヒドロフラン 100ml に溶かし、パラジウム炭素 (Pd-C(10%,wet)) 2.0g を加え常圧下 24 時間還元した。Pd-C を濾去したのち溶媒を減圧留去して赤褐色の油状物 5.2g を得た。この油状物 5.2g をシクロプロパンカルボキシリクアシッド 4.6g、燐酸 50ml の混合物に加え 160℃で 5 時間加熱攪拌した。反応溶液を氷に展開し 5N 水酸化ナトリウム水で中和し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥し次いで溶媒を減圧留去した。得られた残さを NH type シリカゲル(クロロフォルム：メタノール=10：1)で精製した。溶媒を減圧留去して得られた残さを少量の酢酸エチルに溶かし放置し、析出した固体を濾取し目的物の黒紫色固体 130mg を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.00-1.12 (4H, m), 2.05-2.14 (1H, m), 5.08 (2H, bs), 6.23 (1H, d, J= 5.6Hz), 6.61 (2H, d, J= 8.8 Hz), 6.83 (1.5H, d, J= 8.8 Hz), 6.90 (0.5H, d, J= 8.8Hz), 7.92 (0.75H, d, J= 5.6Hz), 8.01 (0.25H, d, J= 5.6Hz) , 12.75(0.75H, s), 12.85(0.25H, s) .

実施例 4 6 2

N-[4-(2-シクロブタンカルボニルアミノピリジン-4-イル)オキシフェニル]-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア

N-[4-(2-アミノピリジン-4-イル)オキシフェニル]-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア 100mg、トリエチルアミン 0.12ml、テトラヒドロフラン 10ml を室温攪拌した溶液にシクロブタンカルボニルクロリド 70mg を加え 15 分攪拌した。反応溶液に NH type シリカゲルを加え溶媒を減圧留去しシリカゲルに反応生成物を吸着させた。このシリカゲルを NH type シリカゲルを充填したドライカラムにチャージし、カラム精製 (クロロフォルム：メタノール=40：1) を行った。得られた残さを酢酸エチル-メタノール-ヘキサンより固体化し目的物を白色固体として 64mg 得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.68-1.78 (1H, m), 1.80-1.92 (1H, m), 1.95-2.18 (4H, m), 3.24-3.34 (1H, m), 6.63 (1H, dd, J= 5.6 Hz, J= 2.4Hz), 7.05-7.15 (4H, m), 7.42-7.49 (2H, m), 7.52 (2H, d, J= 8.8Hz), 7.66 (1H, d, J= 2.4Hz), 8.13 (1H, d, J= 5.6Hz), 8.71 (1H, s), 8.77 (1H, s) , 10.29(1H, s) .

原料は以下のようにして得た。

製造例 4 6 2 - 12-アミノ-4-(4-ニトロフェノキシ)ピリジン

2-アミノ-4-クロロピリジン 15.88g、p-ニトロフェノール 34.5g キューニッヒ塩基 52ml、1-メチル-2-ピロリジノン 100ml を 160°C で 15 時間攪拌した。水を加え酢酸エチルで抽出し、溶媒を減圧下留去した。残さを NH type シリカゲルを用いてカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=1：1）にて精製し、目的物の淡黄色固体 3.24g を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 6.04 (1H, d, J= 2.4Hz), 6.12 (2H, b rs), 6.26 (1H, dd, J= 6.0Hz, J= 2.4Hz), 7.32 (2H, d, J= 8.8Hz), 7.9 2 (1H, d, J= 6.0Hz), 8.31 (2H, d, J= 8.8Hz).

製造例 4 6 2 - 22-アミノ-4-(4-アミノフェノキシ)ピリジン

2-アミノ-4-(4-ニトロフェノキシ)ピリジン 1g を鉄粉 2.0g、塩化アンモニウム 4.0g、エタノール 30ml、ジメチルホルムアミド 30ml、水 15ml の混合物に加え、100°C で 10 分激しく攪拌した。反応液をセライト濾過し溶媒を減圧留去し 0.53g の目的物を固体として得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) d(ppm): 5.04 (2H, bs), 5.72 (1H, d, J= 1.6Hz), 5.81 (2H, b rs), 6.05 (1H, dd, J= 5.6Hz, J= 1.6Hz), 6.57 (2H, d, J= 8.8Hz), 6.75 (2H, d, J= 8.8Hz), 7.70 (1H, d, J= 5.6Hz).

製造例 4 6 2 - 3N-[4-(2-アミノピリジン-4-イル)オキシフェニル]-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア

2-アミノ-4-(4-アミノフェノキシ)ピリジン 0.53g をテトラヒドロフラン 20ml、ジメチルホルムアミド 10ml の混合溶媒にとかし室温下 p-フルオロフェニルイソシアネート 0.36ml を加え 1 時間攪拌した。反応溶液に NH type シリカゲルを加え溶媒を減圧留去しシリカゲルに反応生成物を吸着させた。このシリカゲルを NH type シリカゲルを充填したドライカラムにチャージし、カラム精製（クロロホルム：メタノール=20：1 ついで 10：1）を行った。溶媒を減圧留去し目的物を白色粉末として 610mg 得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ (ppm): 5.78 (1H, s), 5.87 (1H, s), 5.89 (1H, s), 6.09-6.13 (1H, m), 7.00-7.15 (4H, m), 7.42-7.52 (4H, m), 7.77 (1H, dd, $J=6.0\text{Hz}$, $J=1.6\text{Hz}$), 8.69 (1H, s), 8.73 (1H, s).

実施例 4 6 2 と同様の操作を行い、以下の検体を合成した。

実施例 4 6 3

N- [4 - (2 - ブタノイルアミノピリジン-4-イル) オキシフェニル] - N' - (4 - フルオロフェニル) ウレア

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ (ppm): 0.85 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.52 (2H, tq, $J=7.2\text{Hz}$, $J=7.2\text{Hz}$), 2.30 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 6.63 (1H, dd, $J=5.6\text{Hz}$, $J=2.0\text{Hz}$), 7.06-7.16 (4H, m), 7.42-7.50 (2H, m), 7.52 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.65 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 8.14 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 8.72 (1H, s), 8.77 (1H, s), 10.45 (1H, s).

実施例 4 6 4

N- { 4 - [2 - (4 - エトキシカルボニルブタノイル) アミノピリジン-4-イル] オキシフェニル } - N' - (4 - フルオロフェニル) ウレア

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ (ppm): 1.14 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.74 (2H, tt, $J=7.2\text{Hz}$, $J=7.2\text{Hz}$), 2.26 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.35 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 4.01 (2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 6.62 (1H, dd, $J=6.0\text{Hz}$, $J=2.4\text{Hz}$), 7.05-7.15 (4H, m), 7.41-7.49 (2H, m), 7.51 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.62 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 8.14 (1H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 8.70 (1H, s), 8.76 (1H, s).

実施例 4 6 5

N- [4 - (2 - ニコチノイルアミノピリジン-4-イル) オキシフェニル] - N' - (4 - フルオロフェニル) ウレア

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ (ppm): 6.75 (1H, dd, $J=5.6\text{Hz}$, $J=2.4\text{Hz}$), 7.06-7.18 (4H, m), 7.42-7.58 (5H, m), 7.75 (1H, 2.4Hz), 8.22 (2H, m), 8.72 (2H, brs), 8.78 (1H, s), 9.06 (1H, s).

実施例 4 6 6

N- { 4 - [2 - (4 - カルボキシブタノイル) アミノピリジン-4-イル] オキシフェニル } - N' - (4 - フルオロフェニル) ウレア

N- { 4 - [2 - (4 - エトキシカルボニルブチリル) アミノピリジン-4-

イル} オキシフェニル} - N' - (4-フルオロフェニル) ウレア 22mg、2N 水酸化ナトリウム水溶液 1ml、メタノール 2ml、ジメチルホルムアミド 1ml を 80°C で 20 分攪拌した。室温に戻した後、5N 塩酸水 0.4ml を加え、析出した固体を濾取し目的物の白色固体 16mg を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.72 (2H, tt, J= 7.2Hz, J= 7.2Hz), 2.20 (2H, t, J= 7.2Hz), 2.36 (2H, t, J= 7.2Hz), 6.62 (1H, dd, J= 6.0Hz, J= 2.0Hz), 7.05-7.15 (4H, m), 7.41-7.49 (2H, m), 7.52 (2H, d, J= 8.8Hz), 7.63 (1H, d, J= 2.0Hz), 8.14 (1H, d, J= 6.0Hz), 8.71 (1H, s), 8.76 (1H, s), 10.46(1H, s), 12.03(1H, s).

実施例 4 6 7

N-(4-{2-[(シクロプロピルメチル) アミノカルボニル] ピリジン-4-イル}オキシフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル) ウレア

4-(4-アミノフェノキシ)-2-[(シクロプロピルメチル) アミノカルボニル] ピリジン 100mg、をテトラヒドロフラン 5ml にとかし室温下 p-フルオロフェニルイソシアネート 0.075ml を加え 1 時間攪拌した。反応溶液に NH type シリカゲルを加え溶媒を減圧留去しシリカゲルに反応生成物を吸着させた。このシリカゲルを NH type シリカゲルを充填したドライカラムにチャージし、カラム精製 (ヘキサン: 酢酸エチル=1: 1 ついで酢酸エチルついで酢酸エチル: メタノール=10: 1) を行った。溶媒を減圧留去し残さに酢酸エチルとヘキサンを加え析出した固体を濾取し、目的物を淡黄色粉末として 25mg 得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.21 (2H, bs), 0.38 (2H, bs), 1.02 (1H, bs), 3.12 (2H, dd, J= 6.0Hz, 6.0Hz), 7.07-7.21 (5H, m), 7.37 (1H, s), 7.43-7.51 (2H, m), 7.56 (2H, d, J= 8.0Hz), 8.49 (1H, d, J= 5.2Hz), 8.74 (1H, s), 8.81 (1H, s), 8.83 (1H, t, J= 6.0Hz).

原料は以下のようにして得た。

製造例 4 6 7-1

4-クロロ-2-[(シクロプロピルメチル) アミノカルボニル] ピリジン

4-クロロ-2-カルボキシピリジン 2.0g、(アミノメチル) シクロプロパン塩酸塩 1.7g、1-エチル-3-(3-ジエチルアミノプロピル) カルボジイミド

塩酸塩 (WSC) 2.9g、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt) 2.3g、トリエチルアミン 2.1ml、テトラヒドロフラン 30ml を室温で 2 時間攪拌した。水を加え酢酸エチルで抽出し、ついでシリカゲルを抽出液に加え溶媒を減圧留去した。このシリカゲルをシリカゲルを詰めたドライカラムにチャージしカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=4：1 ついで 2：1) にて精製した。目的物を黄色油状物として 1.5g 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 0.19-0.30 (2H, m), 0.36-0.43 (2H, m), 0.99-1.09 (1H, m), 3.15 (2H, dd, $J=6.4\text{Hz}$, $J=6.4\text{Hz}$), 7.75 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 8.01 (1H, s), 8.62 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 8.90 (1H, t, $J=6.4\text{Hz}$).

製造例 467-2

2-[(シクロプロピルメチル)アミノカルボニル]-4-(4-ニトロフェノキシ)ピリジン

4-クロロ-2-[(シクロプロピルメチル)アミノカルボニル]ピリジン 1.5g、*p*-ニトロフェノール 2.0g ヒューニツヒ塩基 3.1ml、1-メチル-2-ピロリジノン 6.2ml を 160°C で 3 時間攪拌した。水を加え酢酸エチルで抽出し、溶媒を減圧下留去した。残さを NH type シリカゲルを用いてカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=4：1 ついで 2：1) にて精製し、目的物の無色油状物 0.35g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 0.19-0.24 (2H, m), 0.36-0.41 (2H, m), 1.02 (1H, bs), 3.13 (2H, dd, $J=6.4\text{Hz}$, $J=6.4\text{Hz}$), 7.34 (1H, dd, $J=5.6\text{Hz}$, $J=1.6\text{Hz}$), 7.44 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.55 (1H, d, $J=1.6\text{Hz}$), 8.33 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.61 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 8.90 (1H, t, $J=6.4\text{Hz}$).

製造例 467-3

4-(4-アミノフェノキシ)-2-[(シクロプロピルメチル)アミノカルボニル]ピリジン

2-[(シクロプロピルメチル)アミノカルボニル]-4-(4-ニトロフェノキシ)ピリジン 0.35g を鉄粉 0.7g、塩化アンモニウム 1.4g、エタノール 10ml、ジメチルホルムアミド 10ml、水 5ml の混合物に加え、100°C で 20 分激しく攪拌した。反応液をセライト濾過し溶媒を減圧留去し 0.37g の目的物を淡褐色油状物と

して得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 0.20-0.30 (2H, m), 0.38-0.44 (2H, m), 0.99-1.10 (1H, m), 3.13 (2H, dd, $J=6.4\text{Hz}$, $J=6.4\text{Hz}$), 5.14-5.19 (2H, m), 6.65 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.87 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.10 (1H, dd, $J=5.6\text{Hz}$, $J=2.8\text{Hz}$), 7.35 (1H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 8.47 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 8.81 (1H, t, $J=6.4\text{Hz}$).

実施例 468

N- {4- [2- (ブチロイルアミノ) ピリジン-4-イル] オキシフェニル} -N'-シクロプロピルウレア

フェニル N- {4- [2- (ブチロイルアミノ) ピリジン-4-イル] オキシフェニル} カルバメート 0.116g、シクロプロピルアミン 0.034g、トリエチルアミン 0.041ml、テトラヒドロフラン 10ml を封管中 100℃で 1 時間加熱した。反応溶液に NH type シリカゲルを加え溶媒を減圧留去しシリカゲルに反応生成物を吸着させた。このシリカゲルを NH type シリカゲルを充填したドライカラムにチャージし、カラム精製（酢酸エチル）を行った。溶媒を減圧留去し残さに酢酸エチルとヘキサンを加え析出した固体を濾取し、目的物 20mg を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 0.38-0.45 (2H, m), 0.61-0.67 (2H, m), 0.86 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.54 (2H, tq, $J=7.2\text{Hz}$, $J=7.2\text{Hz}$), 2.31 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.48-2.58 (1H, m), 6.42 (1H, s), 6.62 (1H, dd, $J=5.6\text{Hz}$, $J=2.0\text{Hz}$), 7.05 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.49 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.64 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 8.15 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 8.41 (1H, s), 10.82 (1H, s).

原料は以下のようにして得た。

製造例 468-1

2-ブチロイルアミノ-4-(4-ニトロフェノキシ)ピリジン

2-アミノ-4-(4-ニトロフェノキシ)ピリジン 1.0g、トリエチルアミン 1.8ml、テトラヒドロフラン 20ml の攪拌溶液中に室温下にブチロイルクロリド 0.93ml を滴下した。1 時間攪拌した後、水を加え酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を減圧留去した。残さをシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=2：1）で精製し目的物を無色油状物として 0.6g 得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 0.99 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.73 (2H, tq, $J=7.2\text{Hz}$, $J=7.2\text{Hz}$), 2.36 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 6.72 (1H, dd, $J=5.6\text{Hz}$, 2.4Hz), 7.21 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.95 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 8.22 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 8.25 (1H, brs), 8.30 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$).

製造例 4 6 8 - 2

4 - (4 - アミノフェノキシ) - 2 - (ブチリルアミノ) ピリジン

2 - ブチリルアミノ - 4 - (4 - ニトロフェノキシ) ピリジン 0.6g、鉄粉 1.2g、塩化アンモニウム 2.8g、エタノール 10ml、ジメチルホルムアミド 10ml、水 5ml の混合物を 100°C で 10 分激しく攪拌した。反応液をセライト濾過し溶媒を減圧留去し、ついで濾液に水を加え酢酸エチルで抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥し次いで溶媒を減圧留去して 0.6g の目的物を淡黄固体として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ (ppm): 0.86 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.54 (2H, tq, $J=7.2\text{Hz}$, $J=7.2\text{Hz}$), 2.30 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 5.06-5.15 (2H, m), 6.56 (1H, dd, $J=5.6\text{Hz}$, $J=2.4\text{Hz}$), 6.61 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.81 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.61 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 8.10 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 10.38 (1H, s).

製造例 4 6 8 - 3

フェニル N - {4 - [2 - (ブチロイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] オキフェニル} カルバメート

4 - (4 - アミノフェノキシ) - 2 - (ブチリルアミノ) ピリジン 0.3g、トリエチルアミン 0.14ml、テトラヒドロフラン 10ml の氷冷攪拌溶液中にフェニルクロロホルメート 0.14ml を滴下した。冷浴を取り除き室温で一晩攪拌した。反応溶液にシリカゲルを加え溶媒を減圧留去しシリカゲルに反応生成物を吸着させた。このシリカゲルをシリカゲルを充填したドライカラムにチャージし、カラム精製（ヘキサン：酢酸エチル = 2 : 1 ついで 1 : 1）を行った。溶媒を減圧留去し目的物を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ (ppm): 0.86 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.54 (2H, tq, $J=7.2\text{Hz}$, $J=7.2\text{Hz}$), 2.31 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 6.64 - 6.80 (1H, m), 7.16 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.22 - 7.31 (3H, m), 7.41 - 7.48 (2H, m), 7.60 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.66 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 8.17 (1H, dd, $J=5.6\text{Hz}$, $J=2.0\text{Hz}$), 10.72 (1H, s), 10.90 (1H, s).

実施例 4 6 9

1 - [4 - (5 - ジメチルアミノメチル - 6 - フェニル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) フェニル] - (3 - フルオロフェニル) ウレア

1 - (3 - フルオロフェニル) - 3 - [4 - (6 - フェニル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) フェニル] ウレア 5 0 m g に N , N - ジメチルメチレンアンモニウム沃化物 (Eschenmoser ' s salt) 2 9 . 5 m g 、 ジメチルホルムアミド 1 . 5 m l を加え、 1 0 0 ° C にて終夜攪拌した後、水を加えて、酢酸エチルにて分液抽出した。有機層を濃縮、減圧乾燥して N H シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル - メタノール) に付し、表題化合物 2 0 m g を得た。

MS Spectrum (ESI) : 497 (M + 1)

¹H - NMR Spectrum : (DMSO - d₆) 2.26 (6H , s) , 3.64 (2H , s) , 6.73 - 6.80 (1H , m) , 6.85 (1H , s) , 7.08 - 7.58 (10H , m) , 8.00 (1H , d , J = 7.7 Hz) , 8.26 (1H , d , J = 0.9 Hz) , 8.82 (1H , s) , 8.92 (1H , s) , 12.54 (1H , brs)

実施例 4 7 0

1 - { 4 - [6 - (4 - ベンジルオキシフェニル) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ] - 2 - クロロフェニル } - 3 - シクロプロピルウレア

1 - { 4 - [6 - (4 - ベンジルオキシフェニル) - 7 - (2 - トリメチルシリルエトキシメチル) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ] - 2 - クロロフェニル } - 3 - シクロプロピルウレア 3 8 m g をテトラヒドロフラン 0 . 8 m l に溶かし、テトラブチルアンモニウムフロリド (テトラヒドロフラン 1 M 溶液) 0 . 2 m l を滴下して、2 時間リフラックスした。室温に戻して、水を加え、酢酸エチル - テトラヒドロフランにて分液抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、濃縮、減圧乾燥して表題化合物 2 6 m g を得た。

¹H - NMR Spectrum : (DMSO - d₆) 0.39 - 0.44 (2H , m) , 0.60 - 0.70 (2H , m) , 2.50 - 2.60 (1H , m) , 5.18 (2H , s) , 6.93 (1H , s) , 7.09 - 7.50 (10H , m) , 7.89 (2H , d , J = 8.1 Hz) , 7.92 (1H , s) , 8.13 (1H , d , J = 8.1 Hz) , 8.28 (1H , d , J = 1.0 Hz) , 12.60 (1H , brs)

実施例 4 7 1

1 - { 2 - クロロ - 4 - [6 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ] - フェニル } - 3 - シクロプロピルウレア

1 - { 4 - [6 - (4 - ベンジルオキシフェニル) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ] - 2 - クロロフェニル } - 3 - シクロプロピルウレア 24 mg にトリフルオロ酢酸 2 ml、チオアニソール 0.1 ml を加え、45℃にて30分間攪拌した。反応系を減圧濃縮した後、飽和重曹水を加えて、アルカリ性にした後、酢酸エチル-テトラヒドロフランにて分液抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮、減圧乾燥して表題化合物 15 mg を得た。

¹H-NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 0.39-0.44(2H,m), 0.60-0.67(2H,m), 2.52-2.60(1H,m), 6.80-6.88(3H,m), 7.12(1H, d, J=2.0Hz), 7.27(1H, dd, J=9.0Hz, J'=2.0Hz), 7.40(1H, d, J=2.0Hz), 7.76(2H, d, J=9.0Hz), 7.91(1H, s), 8.13(1H, d, J=9.0Hz), 8.25(1H, d, J=1.0Hz), 9.77(1H, brs), 12.50(1H, brs)

実施例 4 7 2

1 - { 4 - [6 - (4 - ベンジルオキシフェニル) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ] フェニル } - 3 - (3 - フルオロフェニル) ウレア

6 - (4 - ベンジルオキシフェニル) - 4 - (4 - ニトロフェノキシ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン 550 mg に、鉄粉 600 mg、塩化アンモニウム 1.1 g、エタノール 10 ml、テトラヒドロフラン 20 ml、水 10 ml を加え 80-85℃にて1.5時間攪拌した。室温に戻した後セライト濾過し、濾液に酢酸エチル、水を加えて、分液抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、綿栓濾過、濃縮乾固してアミノ体を含むクルード 493 mg を得た。このクルードの中から 490 mg をトルエン 10 ml、アセトニトリル 10 ml に 90℃で溶解させ、3-フルオロフェニルイソシアネート 0.3 ml を加え1時間攪拌した。室温に放置し、析出している結晶を濾取、乾燥して表題化合物 450 mg を得た。

¹H-NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 5.17(2H, s), 6.77(1H, dt, J= 2.9, 7.8Hz), 6.88 (1H, d, J=1.2Hz), 7.08-7.53 (14H, m), 7.88 (2H, d, J=9.1Hz), 8.25(1H, s), 8.75(1H, s), 8.98(1H, s), 12.56(1H, brs)

実施例 4 7 3

1-(3-フルオロフェニル)-3-{4-[6-(4-ヒドロキシフェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ]フェニル}ウレア

1-{4-[6-(4-ベンジルオキシフェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ]フェニル}-3-(3-フルオロフェニル)ウレア 377 mg をトリフルオロ酢酸 4 ml、チオアニソール 0.4 ml に溶かし、45℃で40分間攪拌した。その後室温に戻して、炭酸カリウムを加え、アルカリ性にして酢酸エチルーテトラヒドロフラン(5:1)混合溶媒にて分液抽出した。有機層を濃縮乾固して表題化合物 310 mg を得た。

¹H-NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 6.70-6.80 (2H, m), 6.82(2H, d, J=8.3Hz), 7.10-7.52(7H, m), 7.75(2H, d, J=8.3Hz), 8.23(1H, s), 8.85(1H, s), 8.98(1H, s), 8.98(1H, s), 12.48(1H, brs)

実施例 4 7 4

1-(4-{6-[4-(2-ジエチルアミノエトキシ)-フェニル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ}フェニル)-3-(3-フルオロフェニル)ウレア

1-(3-フルオロフェニル)-3-{4-[6-(4-ヒドロキシフェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ]フェニル}ウレア 114 mg をジメチルホルムアミド 2 ml に溶かし 2-クロロエチルジエチルアミン塩酸塩 44 mg (ca. 1 当量)、炭酸水素カリウム 63 mg (2.5 当量) を加え、50-60℃で16時間攪拌した。その後 2-クロロエチルジエチルアミン塩酸塩 17 mg、炭酸水素カリウム 20 mg、ジメチルホルムアミド 1 ml を加え、同温度で終夜攪拌した。その後室温に戻して、水を加え酢酸エチルーテトラヒドロフランにて分液抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗い、濃縮してNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)に付し、表題化合物を含むクルード固体 33 mg を得る。これを酢酸エチルで洗い、表題化合

物 5 m g を得た。

MS Spectrum(ESI):555(M+1),

¹H-NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 0.96(6H, t, J=7.4Hz) 2.53(4H, q, J= 7.4Hz), 2.78(2H, t, J=6.2Hz), 4.06(2H, t, J=6.2Hz), 6.74 -6.88(2H, m), 7.02(2H, d, J=9.0Hz), 7.09-7.54(7H, m), 7.86(2H, d, J=9.0Hz), 8.25(1H, s), 8.83(1H, brs), 8.96(1H, brs), 12.50(1H, brs)

中間体は以下のように合成した。

製造例 4 7 4 - 1

6 - (4 - ベンジルオキシフェニル) - 4 - (4 - ニトロフェノキシ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン

4 - ニトロフェノール 3 . 0 9 g に炭酸カリウム 2 . 9 7 g、ジメチルホルムアミド 3 0 m l を加え 1 3 0 °C にて 1 0 分間攪拌した後、6 - (4 - ベンジルオキシフェニル) - 4 - クロロ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン 2 . 4 9 g を加え、1 3 0 °C で 5 時間、1 3 5 °C で終夜攪拌した。室温にした後、水を加え、析出した固体を濾取して NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル)、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) に付し、エーテル、酢酸エチルを加えて、ソニケーションした。固体を濾取して表題化合物 1 . 2 g を得る。

¹H-NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 5.18(2H, s), 6.99 (1H, d, J=1.7 Hz), 7.08 -7.13(2H, m), 7.28-7.48(5H, m), 7.53 -7.60 (2H, m), 7.88 -7.93(2H, m), 8.30 -8.35 (3H, m), 12.71(1H, brs)

実施例 4 7 5

1 - (3 - フルオロフェニル) - 3 - { 4 - [6 - (4 - ピロリジン - 1 - イル フェニル) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ] フェニ ル } ウレア

4 - クロロ - 6 - (4 - ピロリジン - 1 - イルフェニル) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン 6 3 0 m g に 4 - ニトロフェノール 6 4 6 m g、炭酸カリウム 8 1 7 m g、ジメチルホルムアミド 6 . 3 m l を加え 1 3 0 °C にて終夜攪拌した。水を加え、酢酸エチルにて分液抽出して、有機層を水、飽和食塩水で洗い、

濃縮乾固し510mgの固体を得た。この固体に鉄粉500mg、塩化アンモニウム1g、エタノール20ml、テトラヒドロフラン10ml、水3mlを加え80℃にて2時間攪拌した。室温に戻した後セライト濾過し、濾液に酢酸エチル、テトラヒドロフラン、水を加えて、分液抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、綿栓濾過、濃縮乾固して380mgのクルードを得た。これにトルエン5ml、アセトニトリル5ml、テトラヒドロフラン5mlを加えて100℃で溶解させ、3-フルオロフェニルイソシアネート0.19mlを加え1時間攪拌した。室温に放置し、析出している結晶を濾取、エーテルで洗浄、減圧乾燥して表題化合物40mgを得た。

MS Spectrum(ESI;nega):509(M+1)

¹H-NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 1.85-2.02(4H, m), 3.10-3.32(4H, m), 6.42(1H, d, J=8.2Hz), 6.60(1H, d, J=8.2Hz), 6.70-6.80(2H, m), 7.02-7.53(9H, m), 8.00(1H, s), 8.99(1H, s), 9.17(1H, s), 11.81(1H, brs)

中間体は以下のように合成した。

製造例 475-1

2-アミノ-5-(4-ピロリジン-1-フェニル)-1H-ピロール-3-カルボン酸エチルエステル

2-アミジノ-酢酸エチルエステル塩酸塩13.8g (Liebigs Ann.Chem., 1895(1977)に記載の公知化合物)にエタノール150mlを加え0℃でナトリウムエトキシド5.94g (2-アミジノ-酢酸エチルエステル塩酸塩に対して0.97当量)を加えて、窒素雰囲気下で、10分間攪拌した。そこへ、2-ブロモ-1-(4-ピロリジン-1-フェニル)-エタノン (ランカスター) 12gを加えて、室温で48時間攪拌した。酢酸エチルを加えて、ソニケーションし、固体を濾過して濾液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) に付し、表題化合物4.82gを得た。

¹H-NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 1.22(3H, d, J=7.3Hz), 1.88-1.98(4H, m), 3.16-3.24(4H, m), 4.06-4.14(2H, m), 5.52(2H, s), 6.13(1H, d, J=2.8Hz), 6.48(2H, d, J=8.8Hz), 7.28(2H, d, J=8.8Hz), 10.48(1H, s)

製造例 475-2

6-(4-ピロリジン-1-イルフェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オール

2-アミノ-5-(4-ピロリジン-1-フェニル)-1H-ピロール-3-カルボン酸エチルエステル 4.80 gにギ酸8 ml、ホルムアミド31.8 ml、ジメチルホルムアミド15.9 mlを加え、140℃で48時間攪拌した後、室温で24時間放置した。析出している固体を濾取して、減圧乾燥後、表題化合物3.0 gを得た。

¹H-NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 1.86-2.00(4H, m), 3.08-3.13(4H, m), 6.54(2H, d, J=8.8Hz), 6.62(1H, s), 7.61(2H, d, J=8.8Hz), 7.78(1H, s), 12.40(1H, brs)

製造例 475-3

4-クロロ-6-(4-ピロリジン-1-イルフェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン

6-(4-ピロリジン-1-イルフェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オール1.9 gにオキシ塩化リン20 mlを加え、140℃で3時間攪拌した後、室温にして反応系を濃縮した。残渣に氷水を加え、重曹にて中和し、酢酸エチルにて分液抽出した。有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥し濃縮乾固して表題化合物を含むクルード12 gを得た。

¹H-NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 1.86-2.02(4H, m), 3.10-3.32(4H, m), 6.60(2H, d, J=8.9Hz), 6.77(1H, d, J=2.0Hz), 7.81(2H, d, J=8.9Hz), 8.46(1H, s), 12.70(1H, brs)

実施例 476

N-{4-[6-(メチルアミノ)カルボニル-7-メトキシ-4-キノリル]オキシフェニル}-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア

4-(4-アミノフェノキシ)-7-メトキシキノリン-6-カルボキシリック アシッド メチルアミド(65 mg)とイソシアン酸 4-フルオロフェニル(0.05 ml)から実施例10の方法により表題化合物(85 mg)を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm) 2.81-2.84(3H, m), 4.00(3H, s), 6.46(1H, s), 7.07-7.24(4H, m), 7.43-7.61(5H, m), 8.32-8.38(1H, m), 8.59-8.65(2H, m), 8.80(1H, brs), 8.89(1H, brs)

出発原料は以下の3工程で合成した。

製造例 476-1

4-クロロ-7-メトキシキノリン-6-カルボキシリックアシッド メチルアミド

7-メトキシ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-6-カルボキシリックアシッド (947 mg) より製造例 152-2 の方法により合成した7-メトキシ-4-クロロ-キノリン-6-カルボニルクロリドをテトラヒドロフラン (70 ml) に溶解し、0℃に冷却した。ここに40%メチルアミン水溶液 (0.4 ml) を加え、室温で30分間攪拌した。水を加え酢酸エチルで3回抽出した後、有機層を合わせて水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥の後に減圧乾燥し表記化合物 (710 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) 3.07-3.10(3H, m), 4.12(3H, s), 7.40-7.43(1H, m), 7.56(1H, s), 7.83(1H, brs), 8.73-8.77(1H, m), 9.13(1H, s)

製造例 476-2

7-メトキシ-4-(4-ニトロフェノキシ)キノリン-6-カルボキシリックアシッド メチルアミド

4-クロロ-7-メトキシキノリン-6-カルボキシリックアシッド メチルアミド (492 mg) と4-ニトロフェノール (492 mg) より製造例 7 の方法により表題化合物 (736 mg) を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) 2.76-2.82(3H, m), 4.02(3H, s), 6.86(1H, d, J=5.2Hz), 7.45-7.51(2H, m), 7.56(1H, s), 8.32-8.38(2H, m), 8.45(1H, s), 8.76-8.79(1H, m)

製造例 476-3

4-(4-アミノフェノキシ)-7-メトキシキノリン-6-カルボキシリックアシッド メチルアミド

7-メトキシ-4-(4-ニトロフェノキシ)-キノリン-6-カルボキシリックアシッド メチルアミド (736 mg) を製造例 10 の方法によって表題化合物 (250 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) 2.81-2.84(3H, m), 3.99(3H, s), 5.14-5.19(2H, m),

6.39(1H, d, J=5.2 Hz), 6.45(2H, d, J=8.4Hz), 6.92(2 H, d, J=8.4Hz), 7.46(1H, s), 8.30-8.38(1H, m), 8.57-8.61(2H, m)

実施例 4 7 7

N- { 4 - [6 - (メチルアミノ) カルボニル - 7 - メトキシ - 4 - キノリル]
オキシフェニル } - N ' - (2 - チアゾリル) ウレア

4 - (4 - アミノ - フェノキシ) - 7 - メトキシキノリン - 6 - カルボキシリック アシッド メチルアミド (6 5 m g) とフェニル N- (2 - チアゾリール) カーバメイト (4 9 m g) から実施例 1 1 に記載の方法で表題化合物 (3 2 m g) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm) 2.80-2.85(3H, m), 4.00(3H, s), 6.47(1H, d, J=5.2Hz), 7.05-7.15(1H, m), 7.25(2H, d, J=8.8Hz), 7.35 -7.40(1H, m), 7.50(1H, s), 7.62(2H, d, J=8.8 Hz), 8.58-8.66(2H, m)

実施例 4 7 8

N- { 4 - [6 - (ジメチルアミノ) カルボニル - 7 - メトキシ - 4 - キノリル]
オキシフェニル } - N ' - (2 - チアゾリル) ウレア

4 - (4 - アミノフェノキシ) - 7 - メトキシキノリン - 6 - カルボキシリック アシッド ジメチルアミド (1 0 0 m g) とフェニル N- (2 - チアゾリール) カーバメイト (6 0 m g) から実施例 1 1 に記載の方法で表題化合物 (6 0 m g) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm) 2.78(3H, s), 3.00(3H, s), 3.97(3H, s), 6.47(1H, d, J=5.2Hz), 7.05 -7.15(1H, m), 7.24(2H, d, J=8.8Hz), 7.35 -7.39(1H, m), 7.48(1H, s), 7.60(2H, d, J=8.8 Hz), 8.04(1H, s), 8.62(1H, d, J=5.2 Hz)

出発物質は、以下の 3 工程で合成した。

製造例 4 7 8 - 1

4 - クロロ - 7 - メトキシ - キノリン - 6 - カーボキシリック アシッド ジメチルアミド

7 - メトキシ - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロキノリン - 6 - カルボキシリック アシッド (1 . 0 g) より製造例 1 5 2 - 2 の方法により合成した 7 - メトキシ - 4 - クロロ - キノリン - 6 - カルボニル クロリド をテトラヒドロフラ

ン (60 ml) に溶解し、0 °C に冷却した。ここにジイソプロピルエチルアミン (1.6 ml) と 2.0 M ジメチルアミン テトラヒドロフラン溶液 (3 ml) とを加え、室温で一晩攪拌した。水を加え酢酸エチルで 3 回抽出した後、有機層を合わせて水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥の後に減圧乾燥し表題化合物 (933 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) 2.75(3H, s), 3.01(3H, s), 3.97(3H, s), 7.57(1H, s), 7.63(1H, d, $J=4.8\text{ Hz}$), 7.93(1H, s), 8.78(1H, d, $J=4.8\text{ Hz}$)

製造例 478-2

7-メトキシ-4-(4-ニトロフェノキシ)-キノリン-6-カルボキシリック 酸 ジメチルアミド

4-クロロ-7-メトキシキノリン-6-カルボキシリック 酸 ジメチルアミド (933 mg) と 4-ニトロフェノール (737 mg) より製造例 10 の方法により表題化合物 (904 mg) を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) 2.75(3H, s), 2.99(3H, s), 3.95(3H, s), 6.87(1H, d, $J=5.2\text{ Hz}$), 7.46(2H, d, $J=7.2\text{ Hz}$), 7.55(1H, s), 7.94(1H, s), 8.33(2H, d, $J=7.2\text{ Hz}$), 8.76(1H, d, $J=5.2\text{ Hz}$)

製造例 478-3

4-(4-アミノフェノキシ)-7-メトキシキノリン-6-カルボキシリック 酸 ジメチルアミド

7-メトキシ-4-(4-ニトロフェノキシ)キノリン-6-カルボキシリック 酸 ジメチルアミド (904 mg) を製造例 10 の方法によって表題化合物 (511 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ (ppm) 2.90(3H, s), 3.18(3H, s), 3.98(3H, s), 6.43(1H, d, $J=5.6\text{ Hz}$), 6.75(2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 6.95(2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.45(1H, s), 8.27(1H, s), 8.57(1H, d, $J=5.6\text{ Hz}$)

実施例 479

N-{4-[6-(シクロプロピルアミノ)カルボニル-7-メトキシ-4-キノ リル]オキシフェニル}-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア

実施例 341 で合成した N-[4-(6-カルボキシ-7-メトキシ-4-キノ

ノリル) オキシフェニル] - *N*' - (4 - フルオロフェニル) ウレア (60 mg) をジメチルホルムアミド (1.5 ml) に溶解後、1 - エチル - 3 - (3 - ジエチルアミノプロピル) - カルボジイミド ハイドロクロライド (39 mg)、1 - ハイドロキシ - 1 *H* - ベンゾトリアゾール モノハイドレート (31 mg)、トリエチルアミン (30 μ l)、シクロプロピルアミン (0.05 ml) を加えて室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配、有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去後、酢酸エチルで結晶を析出させ、ろ取、減圧乾燥し、表記化合物 (29 mg) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm) 0.45-0.59(2H, m), 0.67-0.73(2H, m), 2.82-2.89(1H, m), 3.97(3H, s), 6.45(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 7.08 -7.23(4H, m), 7.43 -7.50(3H, m), 7.55-7.60(2H, m), 8.32 -8.35(1H, m), 8.42(1H, s), 8.62(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 8.75(1H, brs), 8.84(1H, brs)

実施例 480

N - [4 - (6 - アミノメチル - 7 - メトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - フェニル] - *N*' - フェニルウレア トリフルオロアセテート

実施例 37 で合成した *N* - [4 - (6 - シアノ - 7 - メトキシキノリン - 4 - イルオキシ) フェニル] - *N*' - フェニルウレア (100 mg) をエタノール (5 ml) とテトラヒドロフラン (5 ml) の混合溶媒に溶解し、トリフルオロ酢酸 (0.5 ml) と 50% パラジウム炭素 (50 mg) を加えて、水素気流下一晩攪拌した。パラジウム炭素を濾取した後、濾液を濃縮した。得られた残差をテトラヒドロフランで洗浄して、表記化合物 (70 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ (ppm) 4.02(3H, s), 4.24(2H, s), 6.64(1H, d, $J=5.6\text{ Hz}$), 6.94-6.99(1H, m), 7.21 -7.31(4H, m), 7.44 -7.49(2H, m), 7.53(1H, s), 7.62 -7.66(2H, m), 8.25(2H, brs), 8.48(1H, s), 8.76(1H, d, $J=5.6\text{ Hz}$), 8.87(1H, brs), 9.04(1H, brs)

実施例 481

N - [4 - (6 - アセチルアミノメチル - 7 - メトキシキノリン - 4 - イルオキシ) フェニル] - *N*' - フェニルウレア

N - [4 - (6 - アミノメチル - 7 - メトキシキノリン - 4 - イルオキシ)

フェニル] - *N*'-フェニルウレア トリフルオロアセテート (40 mg) をピリジン (1.0 ml) と無水酢酸 (1.0 ml) に溶解し一晩室温で攪拌した。反応溶液を減圧下で濃縮し、得られた阻生成物を酢酸エチルで結晶化して表記化合物 (13 mg) を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm) 1.90(3H, s), 3.98(3H, s), 4.37-4.40(2H, m), 6.46(1H, d, J=5.2 Hz), 6.93-6.99(1H, m), 7.18-7.30(4H, m), 7.40(1H, s), 7.45(2H, d, J=7.6 Hz), 7.59(2H, d, J=8.8 Hz), 8.06(1H, s), 8.38-8.44(1H, m), 8.59(1H, d, J=5.2 Hz) 8.70(1H, s), 8.83(1H, s)

実施例 482

N-(2-フルオロ-4-[(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル)-*N*'-シクロプロピルウレア

シクロプロピルアミン (0.10 ml) をジメチルスルホキサイド (0.8 ml) に加え、ここに [4-(6-カルバモイル-7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル]カーバミック アシッド フェニール エステル (80 mg) を溶解し10分間攪拌した。この反応溶液に水、酢酸エチルを加え析出した結晶を濾取し、表記化合物 (33 mg) を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm) 0.38-0.41(2H, m), 0.62-0.66(2H, m), 2.51-2.59(1H, m), 4.01(3H, s), 6.52(1H, d, J=5.2 Hz), 6.78-6.81(1H, m), 7.04-7.09(1H, m), 7.28-7.34(1H, m), 7.50(1H, s), 7.72(1H, brs), 7.84(1H, brs), 8.16-8.23(2H, m), 8.63-8.67(2H, m)

出発物質は以下のように合成した。

製造例 482-1

[4-(6-カルバモイル-7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル]カーバミック アシッド フェニール エステル

製造例 152-5 で合成した 6-カルバモイル-4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-7-メトキシキノリンより製造例 17 に記載の方法で表記化合物を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) 4.13(3H, s), 5.90(1H, brs), 6.53(1H, d, J=5.6 Hz), 6.99-7.06(2H, m), 7.20-7.30(4H, m), 7.40-7.45(2H, m), 7.59(1H, s), 7.80(

1H, brs), 8.24(1H, brs), 8.68(1H, d, J=5.6Hz), 9.27(1H, s)

実施例 4 8 3

N- (2-フルオロ-4- [(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル) -N'-(2-チアゾリル) ウレア

実施例 1 5 2-5 で合成した 6-カルバモイル-4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-7-メトキシキノリン (60 mg) とフェニル N-(2-チアゾリル) カーバメイト (60 mg) から実施例 2 2 4 に記載の方法で表題化合物 (24 mg) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm) 4.02(3H, s), 6.57(1H, d, J=5.2Hz), 7.12-7.18(2H, m), 7.37-7.45(2H, m), 7.51(1H, s), 7.73(1H, brs), 7.85(1H, brs), 8.18-8.26(1H, m), 8.64-8.69(2H, m)

実施例 4 8 4

N- {4- [6-(メチルアミノ) カルボニル-7-メトキシ-4-キノリル] オキシフェニル} -N'-シクロプロピルウレア

N-[4-(7-メトキシ-6-メチルカルバモイルキノリン-4-イルオキシ) フェニル] カーバミック アシッド フェニル エステル (80 mg) とシクロプロピルアミン (20 mg) より実施例 1 1 に記載の方法で表記化合物 (33 mg) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm) 0.39-0.43(2H, m), 0.62-0.68(2H, m), 2.50-2.58(1H, m), 2.84(3H, d, J=4.8Hz), 4.02(3H, s), 6.43-6.46(2H, m), 7.14-7.20(2H, m), 7.50(1H, s), 7.53-7.57(2H, m), 8.35-8.38(1H, m), 8.47(1H, brs), 8.61(1H, s), 8.64(1H, d, J=5.2 Hz)

出発物質は以下の方法で合成した。

製造例 4 8 4-1

N-[4-(7-メトキシ-6-メチルカルバモイルキノリン-4-イルオキシ) フェニル] カーバミック アシッド フェニル エステル

4-(4-アミノフェノキシ)-7-メトキシキノリン-6-カルボキシリック アシッド メチルアミド (53 mg) より製造例 1 7 に記載の方法で表記化合物 (60 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm) 3.08(3H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 4.12(3H, s), 6.48(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 7.14-7.29(6H, m), 7.37-7.45(2H, m), 7.55-7.63(3H, m), 7.89(1H, brs), 8.63(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 9.28(1H, s)

実施例 485

N -(2-フルオロ-4-[(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル)- N' -シクロブチルウレア

[4-(6-カルバモイル-7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル]カーバミックアシッドフェニールエステル(73 mg)とシクロブチルアミン(28 mg)より実施例 11に記載の方法により表記化合物(28 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ (ppm) 2.52-2.67(2H, m), 2.72-2.87(2H, m), 2.14-2.26(2H, m), 4.01(3H, s), 4.04-4.18(1H, m), 6.51(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 6.88(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.02-7.08(1H, m), 7.27-7.34(1H, m), 7.50(1H, s), 7.72(1H, brs), 7.84(1H, brs), 8.15-8.26(2H, m), 8.63-8.67(2H, m)

実施例 486

N -(2-フルオロ-4-[(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル)- N' -シクロペンチルウレア

[4-(6-カルバモイル-7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル]カーバミックアシッドフェニールエステル(80 mg)とシクロペンチルアミン(38 mg)より実施例 11に記載の方法により表記化合物(68 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ (ppm) 1.30-1.40(2H, m), 1.49-1.59(4H, m), 1.78-1.88(2H, m), 3.88-3.98(1H, m), 4.01(3H, s), 6.51(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 6.67(1H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 7.02-7.07(1H, m), 7.27-7.33(1H, m), 7.50(1H, s), 7.72(1H, brs), 7.84(1H, brs), 8.20-8.28(2H, m), 8.63-8.67(2H, m)

実施例 487

N -(2-フルオロ-4-[(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル)- N' -(2-プロピル)ウレア

[4-(6-カルバモイル-7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)-2-

フルオロフェニール] カーバミック アシッド フェニール エステル (60 mg) とイソプロピルアミン (25 mg) より実施例 11 に記載の方法により表記化合物 (39 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) 1.09(6H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 3.70-3.80(1H, m), 4.01(3H, s), 6.50-6.55(2H, m), 7.03-7.07(1H, m), 7.27-7.34(1H, m), 7.50(1H, s), 7.72(1H, brs), 7.84(1H, brs), 8.20-8.27(2H, m), 8.63-8.66(2H, m)

実施例 488

N-[4-(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ-2-メチルフェニル]-*N'*-シクロプロピルウレア

シクロプロピルアミン (0.10 ml) をジメチルスルホキサイド (0.8 ml) に加え、ここに [4-(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ]-2-メチルフェニル] カーバミックアシッド フェニルエステル (136 mg) を溶解し 10 分間攪拌した。この反応溶液に水、酢酸エチルを加え析出した結晶を濾取し表記化合物 (90 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) 0.38-0.44(2H, m), 0.62-0.69(2H, m), 2.22(3H, s), 2.53-2.60(1H, m), 4.03(3H, s), 6.46(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 6.75-6.79(1H, m), 7.01-7.12(2H, m), 7.50(1H, s), 7.62(1H, s), 7.73(1H, brs), 7.85(1H, brs), 7.90-7.96(1H, m), 8.62-8.69(2H, m)

出発物質は以下の 3 工程で合成した。

製造例 488-1

6-カルバモイル-4-(3-メチル-4-ニトロフェノキシ)-7-メトキシキノリン

製造例 7 と同様にして 7-メトキシ-4-クロロキノリン-6-カルボキシアミド (1.0 g) と 4-ニトロ-3-メチルフェノール (810 mg) より表記化合物 (1.2 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) 2.54(3H, s), 4.00(3H, s), 6.80(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 7.28-7.32(1H, m), 7.41-7.43(1H, m), 7.54(1H, s), 7.72(1H, brs), 7.83(1H, brs), 8.13-8.16(1H, m), 8.55(1H, s), 8.72-8.76(1H, m)

製造例 488-2

4-(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ-2-メチルフェニルアミン

製造例 8 と同様にして 6-カルバモイル-4-(3-メチル-4-ニトロフェノキシ)-7-メトキシキノリン (1.2 g) より表記化合物 (0.22 g) を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm) 2.07(3H, s), 4.00(3H, s), 4.88-4.94(2H, m), 6.39(1H, d, J=5.2Hz), 6.70-6.71(1H, m), 6.77-6.88(2H, m), 7.46(1H, s), 7.70(1H, brs), 7.83(1H, brs), 8.59(1H, d, J=5.2Hz), 8.66(1H, s)

製造例 488-3

[4-(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ-2-メチルフェニル]カーバミックアシド フェニルエステル

4-(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ-2-メチルフェニルアミンより製造例 141-1 に記載の方法で表記化合物を得た。

¹H-NMR(CDC1₃) δ(ppm) 2.38(3H, s), 4.12(3H, s), 5.88(1H, brs), 6.49(1H, d, J=5.6Hz), 6.76(1H, brs), 7.04-7.09(2H, m), 7.20-7.29(3H, m), 7.38-7.45(2H, m), 7.54(1H, s), 7.80(1H, brs), 7.94(1H, brs), 8.64(1H, d, J=5.6Hz), 9.29(1H, s)

実施例 489

N-[4-(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ]-2-トリフルオロメチルフェニル]-N'-シクロプロピルウレア

シクロプロピルアミン (0.10 ml) をジメチルスルホキシド (0.8 ml) に加え、ここに [4-(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ]-2-トリフルオロメチルフェニル]カーバミックアシド フェニルエステル (140 mg) を溶解し 10 分間攪拌した。この反応溶液に水、酢酸エチルを加え析出した結晶を濾取し表記化合物 (103 mg) を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm) 0.38-0.44(2H, m), 0.62-0.68(2H, m), 2.51-2.59(1H, m), 4.02(3H, s), 6.52(1H, d, J=5.2Hz), 7.18-7.24(1H, m), 7.50-7.62(3H, m), 7.70-7.77(2H, m), 7.84(1H, brs), 8.07-8.14(1H, m), 8.64-8.69(2H, m)

出発物質は以下の 3 工程で合成した。

製造例 4 8 9 - 1

6-カルバモイル-4-(3-トリフルオロメチル-4-ニトロフェノキシ)-7-メトキシキノリン

製造例 7 と同様にして 7-メトキシ-4-クロロキノリン-6-カルボキシアミド (900 mg) と 4-ニトロ-3-(トリフルオロメチル)フェノールより表記化合物 (1.2 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) 4.03(3H, s), 6.91(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 7.57(1H, s), 7.72-7.87(3H, m), 8.01-8.05(1H, m), 8.27-8.32(1H, m), 8.58(1H, s), 8.75-8.79(1H, m)

製造例 4 8 9 - 2

4-(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ-2-トリフルオロメチルフェニルアミン

6-カルバモイル-4-(3-トリフルオロメチル-4-ニトロフェノキシ)-7-メトキシキノリン (0.60 g) をテトラヒドロフラン (10 ml) とメタノール (10 ml) に溶解し、パラジウム炭素 (600 mg) で水素雰囲気下で 10 時間接触還元し、表記化合物 (0.60 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) 4.00(3H, s), 5.71(2H, brs), 6.42(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 6.93-6.98(1H, m), 7.23-7.30(2H, m), 7.46-7.52(1H, m), 7.71(1H, brs), 7.83(1H, brs), 8.60-8.69(2H, m)

製造例 4 8 9 - 3

[4-(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ-2-トリフルオロメチルフェニル]カーバミックアシド フェニルエステル

4-(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ-2-トリフルオロメチルフェニルアミンより製造例 1 4 1 - 1 に記載の方法で表記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) 4.12(3H, s), 5.90(1H, brs), 6.48(1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 7.20-7.30(4H, m), 7.38-7.51(3H, m), 7.56(1H, s), 7.80(1H, brs), 8.27-8.31(1H, m), 8.70(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 9.26(1H, s)

実施例 490N-[4-(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ-2,3-ジメチルフェニル]-N'-シクロプロピルウレア

シクロプロピルアミン (0.10 ml) をジメチルスルホキサイド (3.0 ml) に加え、ここに [4-(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ]-2,3-ジメチルフェニル] カバミックアシド フェニルエステル (120 mg) を溶解し 10 分間攪拌した。この反応溶液に水、酢酸エチルを加え析出した結晶を濾取し表記化合物 (60 mg) を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm) 0.37-0.44(2H, m), 0.60-0.65(2H, m), 2.01(3H, s), 2.14(3H, s), 4.01(3H, s), 6.23(1H, d, J=5.2Hz), 6.64 -6.69(1H, m), 6.98 (1H, d, J=8.8Hz), 7.50(1H, s), 7.60 -7.69(2H, m), 7.73(1H, brs), 7.85(1H, brs), 8.60(1H, d, 5.2Hz), 8.71(1H, s)

出発物質は以下の 2 工程で合成した。

製造例 490-14-(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ-2,3-ジメチルフェニルアミン

製造例 7 と同様にして 7-メトキシ-4-クロロキノリン-6-カルボキシアミド (890 mg) と 4-ニトロ-2,3-ジメチルフェノール (940 mg) より表記化合物 (840 mg) を得た。次いで、6-カルバモイル-4-(2,3-ジメチル-4-ニトロフェノキシ)-7-メトキシキノリン (840 mg) をテトラヒドロフラン (25 ml) とメタノール (25 ml) に溶解し、パラジウム炭素 (840 mg) で水素雰囲気下で 10 時間接触還元し、表記化合物 (639 mg) を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm) 1.92(3H, s), 2.02(3H, s), 4.00(3H, s), 4.82 -4.88 (2H, m), 6.22(1H, d, J=5.2Hz), 6.60(1H, d, J=8.4Hz), 6.75(1H, d, J=8.4Hz), 7.47(1H, s), 7.71(1H, brs), 7.84(1H, brs), 8.57(1H, d, J=5.2Hz), 8.70(1H, s)

製造例 490-2[4-(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ-2,3-ジメ

チルフェニル] カーバミックアシド フェニルエステル

4-(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ-2,3-ジメチルフェニルアミンより製造例141-1に記載の方法で表記化合物を得た。

¹H-NMR(CDCl₃-d₆) δ(ppm) 2.13(3H, s), 2.33(3H, s), 4.13(3H, s), 5.88(1H, brs), 6.29(1H, d, J=5.6Hz), 6.98-7.01(1H, m), 7.20-7.25(4H, m), 7.38-7.42(2H, m), 7.54(1H, s), 7.70(1H, brs), 7.80(1H, brs), 8.60(1H, d, J=5.6Hz), 9.36(1H, s)

実施例491N-[4-(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ]-2,5-ジメチルフェニル]-N'-シクロプロピルウレア

シクロプロピルアミン(0.06ml)をジメチルスルホキサイド(2.0ml)に加え、ここに[4-(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ]-2,5-ジメチルフェニル]カーバミックアシドフェニルエステル(100mg)を溶解し10分間攪拌した。この反応溶液に水、酢酸エチルを加え析出した結晶を濾取し表記化合物(60mg)を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm) 0.40-0.44(2H, m), 0.63-0.67(2H, m), 2.04(3H, s), 2.17(3H, s), 2.53-2.60(1H, m), 4.03(3H, s), 6.29(1H, d, J=5.2Hz), 6.75-6.78(1H, m), 7.02(1H, s), 7.51(1H, s), 7.58(1H, s), 7.74(1H, brs), 7.83-7.88(2H, m), 8.62(1H, d, 5.2Hz), 8.72(1H, s)

出発物質は以下の2工程で合成した。

製造例491-14-(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ-2,5-ジメチルフェニルアミン

4-アミノ-2,5-ジメチルフェノール(1.0g)をジメチルスルホキサイド(5ml)に溶解し、60%水素化ナトリウム(1.0g)加えてしばらく攪拌した。ここに7-メトキシ-4-クロロキノリン-6-カルボキシアミド(900mg)を加えて、100℃で6時間加熱した。この反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水飽和食塩水の順で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を減圧留去した。得られた阻生成物を酢酸エチルで洗浄し表記化

合物 (135 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) 1.91(3H, s), 2.03(3H, s), 4.01(3H, s), 6.26(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 6.57(1H, s), 6.77(1H, s), 7.46(1H, s), 7.70(1H, brs), 7.83(1H, brs), 8.57(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 8.69(1H, s)

製造例 491-2

[4-(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ-2,5-ジメチルフェニル]カーバミックアシド フェニルエステル

4-(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ-2,5-ジメチルフェニルアミンより製造例 141-1 に記載の方法で表記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) 2.13(3H, s), 2.33(3H, s), 4.13(3H, s), 5.88(1H, brs), 6.30(1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 6.75(1H, brs), 6.94(1H, s), 7.18-7.32(3H, m), 7.38-7.45(2H, m), 7.54(1H, s), 7.82(2H, brs), 8.62(1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 9.32(1H, s)

実施例 492

N-{4-[6-シアノ-7-(2-ヒドロキシ-3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ)キノリン-4-イルオキシ]-2-フルオロフェニル}-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア

N-[4-(6-シアノ-7-オキシラニルメトキシキノリン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル]-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア (100 mg) にテトラヒドロフラン 1 ml とピロリジン 0.1 ml を加えて 50°C で 30 分間加熱した。この反応溶液を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-メタノール系) で精製し、表記化合物 (45 mg) を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.60-1.70(4H, m), 2.40-2.75(6H, m), 3.95-4.05(1H, m), 4.20(1H, dd, $J=10, 6.0\text{Hz}$), 4.30(1H, dd, $J=10, 4\text{Hz}$), 5.02(1H, d, $J=4.4\text{Hz}$), 6.61(1H, d, $J=5.2$), 7.10-7.17(3H, m), 7.35-7.50(3H, m), 7.62(1H, s), 8.21-8.27(1H, m), 8.62-8.64(1H, m), 8.72-8.75(2H, m), 9.09(1H, brs)

出発物質 は以下の 2 工程で合成した。

製造例 492-1

4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-7-オキシラニルメトキシキノリン-6-カーボニトリル

4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-6-シアノ-7-ヒドロキシキノリン (400 mg) にジメチルホルムアミド 6 ml、エピブロモヒドリン 1.3 ml、炭酸カリウム 380 mg を加え、室温で一晩攪拌した。この反応溶液に水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を水 飽和食塩水の順で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を減圧留去し、表記化合物 (400 mg) を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 2.79-2.93(2H, m), 3.42-3.49(1H, m), 4.15(1H, dd, J=12, 7.2Hz), 4.69(1H, dd, J=12, 2.4Hz), 5.25(2H, brs), 6.53(1H, d, J=5.2), 6.83-6.89(2H, m), 7.07-7.15(1H, m), 7.61(1H, s), 8.69-8.74(2H, m)

製造例 492-2

N-[4-(6-シアノ-7-オキシラニルメトキシキノリン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル]-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア

4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-7-オキシラニルメトキシキノリン-6-カーボニトリル (400 mg) ジメチルホルムアミド (2 ml)、イソシアン酸 4-フルオロフェニル (0.15 ml) を加え、一晩室温で攪拌した。この反応溶液に水を加えて析出した結晶を濾取し、表記化合物 (480 mg) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 2.79-2.95(2H, m), 3.40-3.50(1H, m), 4.10-4.20(1H, m), 4.65-4.76(1H, m) 6.62(1H, d, J=6.0 Hz), 7.05-7.18(3H, m), 7.36-7.50(3H, m), 7.62(1H, s), 8.20-8.28(1H, m), 8.60-8.68(1H, m), 8.73-8.80(2H, m), 9.10(1H, brs)

実施例 493

N-{4-[6-シアノ-7-(3-ジエチルアミノ-2-ヒドロキシプロポキシ)キノリン-4-イルオキシ]-2-フルオロフェニル}-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア

N-[4-(6-シアノ-7-オキシラニルメトキシキノリン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル]-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア (10

0 mg) にテトラヒドロフラン 1 ml とジエチルアミン (0.1 ml) を加えて 50°C で 30 分間加熱した。この反応溶液を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-メタノール系) で精製し、表記化合物 (32 mg) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.958(6H, t, J=7Hz), 2.40-2.68(6H, m), 3.91-3.99(1H, m), 4.20(1H, dd, J=10, 5.2Hz), 4.31(1H, dd, J=10, 3.6Hz), 4.91(1H, d, J=4.4Hz), 6.61(1H, d, J=5.2Hz), 7.10-7.17(3H, m), 7.37-7.49(3H, m), 7.62(1H, s), 8.21-8.27(1H, m), 8.63(1H, brs), 8.72-8.75(2H, m), 9.10(1H, brs)

実施例 494

N- {4- [6-シアノ-7-(2-ヒドロキシ-(3-モルフォリン-4-イル)プロポキシ)キノリン-4-イルオキシ]-2-フルオロフェニル} -N'- (4-フルオロフェニル) ウレア

N- [4- (6-シアノ-7-オキシラニルメトキシキノリン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル] -N'- (4-フルオロフェニル) ウレア (100 mg) にテトラヒドロフラン 1 ml とモルホリン 0.1 ml を加えて 50°C で 30 分間加熱した。この反応溶液を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-メタノール系) で精製し、表記化合物 (32 mg) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 2.38-2.58(6H, m), 3.53-3.59(4H, m), 4.03-4.09(1H, m), 4.22(1H, dd, J=10, 6.0Hz), 4.31(1H, dd, J=10, 4.0Hz), 5.03(1H, d, J=4.8), 6.61(1H, d, J=5.2Hz), 7.10-7.17(3H, m), 7.36-7.49(3H, m), 7.64(1H, s), 8.20-8.27(1H, m), 8.60-8.64(1H, m), 8.73-8.75(2H, m), 9.10(1H, brs)

実施例 495

N- {4- [6-シアノ-7-(2-ヒドロキシ-3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ)キノリン-4-イルオキシ]-2-フルオロフェニル} -N'- (チアゾール-2-イル) ウレア

N- [4- (6-シアノ-7-オキシラニルメトキシキノリン-4-イルオ

キシ) - 2-フルオロフェニル] - *N*' - (チアゾール-2-イル) ウレア (120 mg) にテトラヒドロフラン 1 ml とピロリジン 0.1 ml を加えて 50°C で 40 分間加熱した。この反応溶液を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-メタノール系) で精製し、表記化合物 (70 mg) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.60-1.70(4H, m), 2.40-2.75(6H, m), 3.95-4.05(1H, m), 4.20(1H, dd, J=10, 6.0Hz), 4.31(1H, dd, J=10, 4Hz), 5.02(1H, brs), 6.62(1H, d, J=5.2Hz), 6.85(1H, s), 7.10-7.20(2H, m), 7.37-7.47(2H, m), 7.62(1H, s), 8.20-8.26(1H, m), 8.71-8.76(2H, m), 9.05 (1H, brs)

出発物質は以下の方法で合成した。

製造例 495-1

N - [4 - (6-シアノ-7-オキシラニルメトキシキノリン-4-イルオキシ) - 2-フルオロフェニル] - *N*' - (チアゾール-2-イル) ウレア

4 - (4-アミノ-3-フルオロフェノキシ) - 7-オキシラニルメトキシキノリン-6-カーボニトリル (100 mg) にジメチルスルホキサイド 1 ml とフェニル *N* - (2-チアゾリール) カーバメイト (94 mg) を加え、80°C で 90 分間加熱した。ここに水を加えて析出した結晶を濾取し、表記化合物 (16 mg) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 2.78-2.94(2H, m), 3.41-3.49(1H, m), 4.17(1H, dd, J=12, 6.4Hz), 4.71(1H, dd, J=12, 2.0), 6.64(1H, d, J=5.2Hz), 7.08-7.20(3H, m), 7.36-7.48(2H, m), 7.65(1H, s), 8.20-8.27(1H, m), 8.73-8.79(2H, m), 9.07(1H, brs)

実施例 496

N - {4 - [6-シアノ-7 - (2-ヒドロキシ-3 - (ピペリジン-1-イル) プロポキシ) キノリン-4-イルオキシ] - 2-フルオロフェニル} - *N*' - (4-フルオロフェニル) ウレア

N - [4 - (6-シアノ-7-オキシラニルメトキシ-キノリン-4-イルオキシ) - 2-フルオロフェニル] - *N*' - (4-フルオロフェニル) ウレア (78 mg) にテトラヒドロフラン 1.5 ml とピペリジン (0.08 ml) を加え

て50℃で30分間加熱した。この反応溶液をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル-メタノール系）で精製し、表記化合物（32mg）を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 1.30-1.55 (6H, m), 2.35-2.55 (6H, m), 4.00-4.08 (1H, m), 4.20(1H, dd, J=10, 6.0 Hz), 4.30(1H, dd, J=10, 4.0 Hz), 4.94(1H, d, J=4.8Hz), 6.61(1H, d, J=5.6Hz), 7.10-7.17(3H, m), 7.36-7.50(3H, m), 7.63(1H, m), 8.20-8.23(1H, m), 8.62-8.64(1H, m), 8.72-8.75(2H, m), 9.10(1H, m)

実施例 497

N-(4-{6-シアノ-7-[(2R)-2-ヒドロキシ-3-(ピペリジン-1-イル)プロポキシ]キノリン-4-イルオキシ}-2-フルオロフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア

N-(4-{6-シアノ-7-[(2R)-オキシラン-2-イル]メトキシキノリン-4-イルオキシ}-2-フルオロフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア (345mg) より実施例 496 の方法により表記化合物 (115mg) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 1.30-1.55 (6H, m), 2.35-2.55 (6H, m), 4.00-4.08(1H, m), 4.20(1H, dd, J=10, 6.0 Hz), 4.30(1H, dd, J=10, 4.0Hz), 4.94(1H, d, J=4.8 Hz), 6.61(1H, d, J=5.6Hz), 7.10-7.17(3H, m), 7.36-7.50(3H, m), 7.63(1H, m), 8.20-8.23(1H, m), 8.62-8.64(1H, m), 8.72-8.75(2H, m), 9.10(1H, m)

出発物質は以下の2工程で合成した。

製造例 497-1

4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-7-[(2R)-オキシラン-2-イル]メトキシキノリン-6-カーボニトリル

4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-6-シアノ-7-ヒドロキシキノリン (1000mg) にジメチルホルムアミド 8ml、p-トルエンスルホン酸 (2R)-グリシジル エステル (1000mg)、炭酸カリウム (940mg) を加え、50℃で4時間加熱した。この反応溶液に水を加え酢酸エチ

ルで抽出し、有機層を水 飽和食塩水の順で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を減圧留去した。得られた阻成生物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル）で精製し、表記化合物（659 mg）を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$ δ (ppm): 2.79-2.93(2H, m), 3.42-3.49(1H, m), 4.15(1H, dd, $J=12$, 7.2Hz), 4.69(1H, dd, $J=12$, 2.4Hz), 5.25(2H, brs), 6.53(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 6.83-6.89(2H, m), 7.07-7.15(1H, m), 7.61(1H, s), 8.69-8.74(2H, m)

製造例 4 9 7 - 2

N - (4 - { 6 - シアノ - 7 - [(2 R) - オキシラン - 2 - イル] メトキシキノリン - 4 - イルオキシ } - 2 - フルオロフェニル) - N' - (4 - フルオロフェニル) ウレア

4 - (4 - アミノ - 3 - フルオロフェノキシ) - 7 - [(2 R) - オキシラン - 2 - イル] メトキシキノリン - 6 - カーボニトリル (1 5 0 m g) より製造例 4 9 2 - 1 に記載の方法に従って表記化合物 (2 0 0 m g) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$ δ (ppm): 2.79-2.95(2H, m), 3.40-3.50(1H, m), 4.10-4.20(1H, m), 4.65-4.76(1H, m) 6.62(1H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 7.05-7.18(3H, m), 7.36-7.50(3H, m), 7.62(1H, s), 8.20-8.28(1H, m), 8.60-8.68(1H, m), 8.73-8.80(2H, m), 9.10(1H, brs)

実施例 4 9 8

N - (4 - { 6 - シアノ - 7 - [3 - ジエチルアミノ - (2 R) - 2 - ヒドロキシプロポオキシ] - キノリン - 4 - イルオキシ } - 2 - フルオロフェニル) - N' - (4 - フルオロフェニル) ウレア

N - (4 - { 6 - シアノ - 7 - [(2 R) - オキシラン - 2 - イル] メトキシキノリン - 4 - イルオキシ } - 2 - フルオロフェニル) - N' - (4 - フルオロフェニル) ウレア (2 0 0 m g) より実施例 4 9 3 の方法により表記化合物 (1 2 0 m g) を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$ δ (ppm): 0.96(6H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.40-2.68(6H, m), 3.91-3.99(1H, m), 4.20(1H, dd, $J=10$, 5.2Hz), 4.31(1H, dd, $J=10$, 3.6Hz), 4.91(1H, d, $J=4.4\text{Hz}$), 6.61(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 7.10-7.17(3H, m), 7.37-7.49(3H, m), 7

.62(1H, s), 8.21-8.27(1H, m), 8.63(1H, brs), 8.72-8.75(2H, m), 9.10(1H, brs)

実施例 499

N-(4-{6-シアノ-7-[3-ジメチルアミノ-(2R)-2-ヒドロキシプロポキシ]-キノリン-4-イルオキシ}-2-フルオロフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア

N-(4-{6-シアノ-7-[(2R)-オキシラン-2-イル]メトキシキノリン-4-イルオキシ}-2-フルオロフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア (40 mg) にテトラヒドロフラン 0.5 ml とジメチルアミン 2 N テトラヒドロフラン溶液 (Aldrich 社製) 0.2 ml を加えて室温で一晩攪拌した。この反応溶液を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-メタノール系) で精製し、表記化合物 (45 mg) を淡黄色結晶として得た。
¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 2.20(6H, m), 2.30-2.58(2H, m), 3.95-4.95(1H, m), 4.19(1H, dd, J=10, 5.6Hz), 4.29(1H, dd, J=10, 4.0Hz), 4.99(1H, d, J=4.4Hz), 6.61(1H, d, J=5.6 Hz), 7.10-7.17(3H, m), 7.37-7.50(3H, m), 7.62(1H, s), 8.20-8.30(1H, m), 8.64(1H, brs), 8.70-8.76(2H, m), 9.11(1H, brs)

実施例 500

N-(4-{6-シアノ-7-[3-ジエチルアミノ-(2R)-2-ヒドロキシプロポキシ]-キノリン-4-イルオキシ}-2-フルオロフェニル)-N'-(チアゾール-2-イル)ウレア

N-(4-{6-シアノ-7-[(2R)-オキシラン-2-イル]メトキシキノリン-4-イルオキシ}-2-フルオロフェニル)-N'-(チアゾール-2-イル)ウレア (200 mg) にテトラヒドロフラン 4 ml とジエチルアミン 0.2 ml を加えて 50 °C で 2 時間加熱した。この反応溶液を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-メタノール系) で精製し、表記化合物 (60 mg) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.96(6H, t, J=7.0Hz), 2.40-2.70(6H, m), 3.90-3.98(1H, m), 4.21(1H, dd, J=10, 5.2Hz), 4.31(1H, dd, J=10, 3.2 Hz), 4.90-4.95(1H, m), 6.62(1H, d, J=5.2Hz), 7.11-7.20(2H, m), 7.36-7.47(2H, m), 7.6

2(1H, s), 8.20-8.27(1H, m), 8.72-8.76(2H, m)

出発物質は以下のように合成した。

製造例 5 0 0 - 1

N-(4-{6-シアノ-7-[(2R)-オキシラン-2-イル]メトキシキノリン-4-イルオキシ}-2-フルオロフェニル)-N'-(チアゾール-2-イル)ウレア

4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-7-[(2R)-オキシラン-2-イル]メトキシキノリン-6-カーボニトリル (300 mg) より実施例 4 9 5 に記載の方法により表記化合物 (370 mg) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 2.78-2.94(2H, m), 3.41-3.49(1H, s), 4.17(1H, d, J=12, 6.4Hz), 4.71(1H, dd, J=12, 2.0 Hz), 6.64(1H, d, J=5.2Hz), 7.08-7.20(2H, m), 7.36-7.48(2H, m), 7.65(1H, s), 8.20-8.27(1H, m), 8.73-8.79(2H, m), 9.07(1H, brs)

実施例 5 0 1

N-(2-フルオロ-4-{[6-シアノ-7-(4-ピペリジルメトキシ)-4-キノリル]オキシ}フェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア

4-(6-シアノ-4-{3-フルオロ-4-[3-(4-フルオロフェニル)ウレイド]フェノキシ}キノリン-7-イルオキシメチル)ピペリジン-1-カーボキシリックアシド *tert*-ブチル エステル (395 mg) をトリフルオロ酢酸 (2 ml) に溶解し、10 分間室温で攪拌した。ここに水 20 ml を加えて炭酸水素ナトリウムで中和し、析出した結晶を濾取し、表題化合物 (260 mg) を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.15-1.30(2H, m), 1.69-1.76(2H, m), 1.85-2.00(1H, m), 2.44-2.70(2H, m), 2.90-2.99(2H, m), 4.09-4.25(3H, m), 6.61(1H, d, J=5.2Hz), 7.05-7.14(3H, m), 7.34-7.40(1H, m), 7.48-7.55(2H, m), 7.59(1H, s), 8.10-8.17(1H, m), 8.70-8.76(2H, m)

出発物質は以下の 2 工程で合成した。

製造例 5 0 1 - 1

4-[4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-6-シアノキノリン-7

－イルオキシメチル]－ピペリジン－1－カーボキシリックアシド tert－
ブチル エステル

4－（4－アミノ－3－フルオロフェノキシ）－6－シアノ－7－ヒドロキシキノリン（500mg）にジメチルホルムアミド4ml、tert－ブチル 4－（ブロモメチル）－1－ピペリジンカーボキシレート（708mg）、炭酸カリウム（467mg）を加え、50℃で4時間加熱した。この反応溶液に水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を水 飽和食塩水の順で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を減圧留去した。得られた阻成生物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（n－ヘキサン：酢酸エチル）で精製し、表記化合物（398mg）を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 1.16-1.31(2H, m), 1.39(9H, s), 1.72-1.82(2H, m), 2.00-2.08(1H, m), 2.65-2.83(2H, m), 3.93-4.03(2H, m), 4.11-4.18(2H, m), 5.20-5.26(2H, m), 6.50(1H, d, J=5.2 Hz), 6.82-6.85(2H, m), 7.02-7.10(1H, m), 7.56(1H, s), 8.65-8.72(2H, m)

製造例 501-2

4－（6－シアノ－4－{3－フルオロ－4－[3－（4－フルオロフェニル）ウレイド]フェノキシ}キノリン－7－イルオキシメチル）ピペリジン－1－カーボキシリックアシド tert－ブチル エステル

4－[4－（4－アミノ－3－フルオロフェノキシ）－6－シアノキノリン－7－イルオキシメチル]ピペリジン－1－カーボキシリックアシド tert－ブチル エステル（619mg）とイソシアン酸 4－フルオロフェニル（0.22ml）から実施例492の方法と同様にして表題化合物（500mg）を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 1.20-1.35(2H, m), 1.39(9H, s), 1.73-1.85(2H, m), 2.00-2.10(1H, m), 2.63-2.86(2H, m), 3.92-4.06(2H, m), 4.13-4.20(2H, m), 6.61(1H, d, J=5.6 Hz), 7.10-7.16(3H, m) 7.36-7.50(3H, m), 7.60(1H, s), 8.20-8.28(1H, m), 8.68-8.76(2H, m), 9.27(1H, brs)

実施例 502

N－{4－[6－シアノ－7－（1－メチルピペリジン－4－イル）メトキシキ

ノリシン-4-イルオキシ]-2-フルオロフェニル}-N'- (4-フルオロフェニル) ウレア

N- (2-フルオロ-4- {[6-シアノ-7- (4-ピペリジノメトキシ)-4-キノリル] オキシ} フェニル) -N'- (4-フルオロフェニル) ウレア (180 mg) をテトラヒドロフラン (10 ml) -メタノール (10 ml) に溶解後、37%ホルムアルデヒド水溶液 (0.5 ml)、酢酸 (0.04 ml)、ナトリウムシアノボロハイドライド (43 mg) を室温にて加え、1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶をろ取、通風乾燥することにより、表記化合物 (130 mg) を白色結晶として得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.13-1.47(2H, m), 1.73-1.92(5H, m), 2.15(3H, s), 2.77-2.85(2H, m), 4.13-4.16(2H, m), 6.61(1H, d, J=5.6 Hz), 7.10-7.16(3H, m), 7.36-7.49(3H, m), 7.59(1H, s), 8.20-8.26(1H, m), 8.62-8.68(1H, m), 8.72-8.76(2H, m), 9.08-9.15(1H, m)

実施例 503

N- {4- [6-シアノ-7- (ピペリジン-4-イルメトキシ) キノリン-4-イルオキシ]-2-フルオロフェニル} -N'- (2-チアゾリル) ウレア

4- {6-シアノ-4- [3-フルオロ-4- (3- (チアゾール-2-イル) ウレイド) フェノキシ] キノリン-7-イルオキシメチル} ピペリジン-1-カーボキシリックアシド tert-ブチル エステル (370 mg) より実施例 501の方法により表題化合物 (240 mg) を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.45-1.56(2H, m), 1.92-2.00(2H, m), 2.13-2.23(1H, m), 2.45-2.50(2H, m), 2.85-2.98(2H, m), 4.18-4.23(2H, m), 6.64(1H, d, J=5.2Hz), 7.14-7.19(2H, m), 7.37-7.47(2H, m), 7.65(1H, s), 8.21-8.28(1H, m), 8.74-8.79(2H, m), 9.06(1H, brs)

出発物質は以下の方法で合成した。

製造例 503-1

4- {6-シアノ-4- [3-フルオロ-4- (3- (チアゾール-2-イル)

ウレイド) フェノキシ] キノリン-7-イルオキシメチル} ピペリジン-1-カーボキシリックアシド tert-ブチル エステル

4- [4- (4-アミノ-3-フルオロフェノキシ) -6-シアノキノリン-7-イルオキシメチル] ピペリジン-1-カーボキシリックアシド tert-ブチル エステルより実施例 495 の中間体合成に記載の方法で合成した。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.18-1.32(2H, m), 1.39(9H, s), 1.73-1.83(2H, m), 2.00-2.10(1H, m), 2.63-2.86(2H, m), 3.95-4.05(2H, m), 4.13-4.20(2H, m), 6.62(1H, d, J=5.2 Hz), 7.10-7.20(2H, m), 7.36-7.47(2H, m), 7.61(1H, s), 8.20-8.27(1H, m), 8.72-8.77(2H, m)

実施例 504

N- {4- [6-シアノ-7- (1-メチルピペリジン-4-イルメトキシ) キノリン-4-イルオキシ] -2-フルオロフェニル} -N'- (2-チアゾリル) ウレア

N- {4- [6-シアノ-7- (ピペリジン-4-イルメトキシ) キノリン-4-イルオキシ] -2-フルオロフェニル} -N'- (2-チアゾリル) ウレアより実施例 502 に記載の方法で表題化合物を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.30-1.46(2H, m), 1.70-1.93(5H, m), 2.15(3H, s), 2.77-2.85(2H, m), 4.13-4.17(2H, m), 6.62(1H, d, J=5.2 Hz), 7.12-7.19(2H, m), 7.37-7.47(2H, m), 7.60(1H, s), 8.20-8.30(1H, m), 8.73-8.76(2H, m)

実施例 505

N- {4- [6-シアノ-7- (1-メチルピペリジン-3-イルメトキシ) キノリン-4-イルオキシ] -2-フルオロフェニル} -N'- (2-チアゾリル) ウレア

4- (4-アミノ-3-フルオロフェノキシ) -7- (1-メチルピペリジン-3-イルメトキシ) キノリン-6-カーボニトリルより実施例 495 の中間体合成に記載の方法で表題化合物を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.10-1.20(1H, m), 1.43-1.96(5H, m), 2.05-2.15(1H, m), 2.16(3H, s), 2.61-2.67(1H, m), 2.80-2.87(1H, m), 4.15-4.19(2H, m), 6.62(1H, d, J=5.6 Hz), 7.12-7.20(2H, m), 7.37-7.47(2H, m), 7.60(1H, s)

, 8.20-8.26(1H, m), 8.72-8.77(2H, m)

出発物質は以下の方法で合成した。

製造例 505-1

4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-7-(1-メチルピペリジン-3-イルメトキシ)キノリン-6-カーボニトリル

4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-6-シアノ-7-ヒドロキシキノリン(400mg)にジメチルホルムアミド4ml、3-クロロメチル-1-メチルピペリジン ヒドロクロリド621mg、炭酸カリウム840mgを加え、120℃で3時間攪拌した。この反応溶液に水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を水 飽和食塩水の順で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を減圧留去した。得られた阻成生物をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、表記化合物(60mg)を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) 1.10-1.20(1H, m), 1.45-1.95(5H, m), 2.03-2.14(1H, m), 2.14(3H, s), 2.56-2.68(1H, m), 2.78-2.88(1H, m), 4.12-4.18(2H, m), 5.23-5.28(2H, m), 6.51(1H, d, J=5.2 Hz), 6.83-6.89(2H, m), 7.03-7.10(1H, m), 7.56(1H, s), 8.65-8.72(2H, m)

実施例 506

N-(4-[(7-シアノ-6-メトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア

4-(4-アミノフェノキシ)-6-メトキシキノリン-7-カーボニトリル(180mg)にトルエン(5ml)、アセトニトリル(1.5ml)、イソシアン酸 4-フルオロフェニル(0.105ml)を加え、30分間加熱環留した。放冷後に析出した結晶を濾取し、トルエンで洗浄し表記化合物(230mg)を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm) 4.05(3H, m), 6.66(1H, d, J=5.2Hz), 7.08-7.14(2H, m), 7.24(2H, d, J=8.8Hz), 7.43-7.48(2H, m), 7.59(2H, d, J=8.8Hz), 7.76(1H, s), 8.54(1H, s), 8.64(1H, d, J=5.2Hz), 8.74(1H, brs), 8.84(1H, brs)

出発物質は以下の4工程で合成した。

製造例 506-16-メトキシ-4-(4-ニトロフェノキシ)キノリン-7-オール

7-ベンジルオキシ-6-メトキシ-4-(4-ニトロフェノキシ)キノリン (4.0 g) にトリフルオロ酢酸 (30 ml) とチオアニソール (3 ml) を加えて、70°C で 2 時間加熱攪拌した。反応溶液を冷却の後に減圧濃縮し、ここに重曹水とメタノールを加え、析出した結晶を濾過した。これをジエチルエーテルで洗浄して表記化合物 4.0 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) 3.94 (3H, s), 6.93 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 7.42 (1H, s), 7.55-7.60 (3H, m), 8.40 (2H, d, $J=10\text{Hz}$), 8.71 (1H, d, $J=6\text{Hz}$)

製造例 506-2トリフルオロメタンスルフォニック アシッド 6-メトキシ-4-(4-ニトロフェノキシ)キノリン-7-イル エステル

6-メトキシ-4-(4-ニトロフェノキシ)キノリン-7-オール (1.0 g) をジメチルホルムアミド (10 ml) に溶解し、トリフルオロメタンスルフォニックアシッド 4-ニトロフェニルエステル (640 mg) と炭酸カリウム (1.3 g) を加えて室温で 5 時間攪拌した。水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水の順で洗浄の後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を減圧留去した。これを酢酸エチルで再結晶し表記化合物 (1.0 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) 4.04 (3H, s), 7.01 (1H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 7.52 -7.57 (2H, m), 7.80 (1H, s), 8.18 (1H, s), 8.34 -8.39 (2H, m), 8.72 -8.76 (1H, m)

製造例 506-36-メトキシ-4-(4-ニトロフェノキシ)キノリン-7-カーボニトリル

トリフルオロメタンスルフォニック アシッド 6-メトキシ-4-(4-ニトロフェノキシ)キノリン-7-イル エステル (500 mg) をジメチルホルムアミド (5 ml) に溶解し、シアン化亜鉛 (260 mg) とテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0 価) (130 mg) を加えて窒素気流下 110°C で 2 時間加熱攪拌した。水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水の順で洗浄の後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を減圧留去した。これを酢酸エチルで再結晶し表記化合物 (300 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ (ppm) 4.03(3H, s), 7.05(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 7.51 -7.56(2H, m), 7.68(1H, s), 8.34 -8.39(2H, m), 8.62(1H, s), 8.76(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$)

製造例 506-4

4-(4-アミノフェノキシ)-6-メトキシキノリン-7-カーボニトリル

6-メトキシ-4-(4-ニトロフェノキシ)キノリン-7-カーボニトリル (290 mg) を製造例 10 の方法で鉄還元し表記化合物 (180 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ (ppm) 4.05(3H, s), 5.19(2H, s), 6.59(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 6.66(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.94(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.73(1H, s), 8.51(1H, s), 8.61(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$)

実施例 507

N-(4-[(7-カルバモイル-6-メトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア

N-(4-[(7-シアノ-6-メトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア (43 mg) をジメチルスルホキサシド 1.5 ml に 80°C で溶解し、ここに 5N NaOH 水溶液を加えて 2 時間加熱攪拌した。反応液を 1N HCl で中和の後析出した結晶を濾取した後に、エタノールで洗浄して表記化合物 17 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ (ppm) 4.00(3H, s), 6.58(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 7.06 -7.14(2H, m), 7.17 -7.24(2H, m), 7.45 -7.53(2H, m), 7.55 -7.67(3H, m), 7.70(1H, brs), 7.86(1H, brs), 8.22(1H, s), 8.56(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$)

実施例 508

N-(4-[(7-アミノメチル-6-メトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア トリフルオロアセテート

N-(4-[(7-シアノ-6-メトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア (50 mg) より実施例 480 の方法で表記化合物 (52 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ (ppm) 4.01(3H, s), 4.21-4.26(2H, m), 6.66(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 7.08 -7.15(2H, m), 7.23(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.43 -7.50(2H, m), 7.61(2H,

d, J=8.8Hz), 7.67(1H, s), 8.08(1H, s), 8.63(1H, d, J=5.2Hz), 8.85(1H, brs), 8.95(1H, brs)

実施例 5 0 9

N-(4-[(7-アセチルアミノメチル-6-メトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア

N-(4-[(7-アミノメチル-6-メトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア トリフルオロアセテート (30 mg) を実施例 4 8 1 に記載の方法で表記化合物 (5 mg) を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm) 1.94(3H, s), 3.96(3H, s), 4.37-4.40(2H, m), 6.51(1H, d, J=5.2Hz), 7.08-7.14(2H, m), 7.20(2H, d, J=8.8Hz), 7.43-7.50(2H, m), 7.50-7.60(3H, m), 7.74(1H, s), 8.39-8.45(1H, m), 8.50(1H, d, J=5.2Hz), 8.80(1H, brs), 8.88(1H, brs)

実施例 5 1 0

4-{4-[3-(4-フルオロフェニル)ウレイド]フェノキシ}フロ[2.3-b]ピリジン-2-カーボキシリック アシッド メチル エステル

4-(4-アミノフェノキシ)フロ[2.3-b]ピリジン-2-カーボキシリック アシッド メチル エステル (28 mg) にトルエン (1 ml)、アセトニトリル (0.5 ml)、イソシアン酸 4-フルオロフェニル (0.02 ml) を加え、30分間加熱環留した。放冷後に析出した結晶を濾取し、トルエンで洗浄し表記化合物 (24 mg) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm) 3.87(3H, s), 6.75(1H, d, J=5.6 Hz), 7.08-7.14(2H, m), 7.21-7.25(2H, m), 7.40(1H, s), 7.43-7.48(2H, m), 7.55-7.60(2H, m), 8.35(1H, d, J=5.6Hz), 8.79(1H, brs), 8.89(1H, brs)

出発物質は以下の 5 工程で合成した。

製造例 5 1 0-1

5-[(2,2-ジメチル-4,6-ジオキソ-[1.3]ジオキサ-5-イリデンメチル)アミノ]フラン-2-カーボキシリック アシッド メチル エステル

ランカスター社製のメチル 5-アミノ-2-フロエイト (4 g) をオルトギ

酸トリエチル (20 ml) とイソプロピルアルコール (20 ml) の混合溶液に加え、さらにメルドラム酸 (4.5 g) を加えて 100°C で一時間加熱攪拌した。放冷の後、析出した結晶を濾取し、これをイソプロピルアルコールで洗浄して表記化合物 (7.8 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm) 1.75(6H, s), 3.89(3H, s), 6.04-6.09(1H, m), 7.08-7.12(1H, m), 8.56-8.64(1H, m), 11.4-11.6(1H, m)

製造例 510-2

4-オキソ-4, 7-ジヒドロフロ [2.3-b] ピリジン-2-カーボキシリック アシッド メチル エステル

5-[(2, 2-ジメチル-4, 6-ジオキソ [1.3] ジオキサネ-5-イリデンメチル) アミノ] フラン-2-カーボキシリック アシッド メチル エステル (4.0 g) をダウサーム A (Dowtherm A) (30 ml) に加えて、200°C で一時間加熱攪拌した。放冷の後、析出した結晶を濾取し、これをジエチルエーテルで洗浄して表記化合物 (2.0 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ (ppm) 3.86(3H, s), 6.77(1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 7.71(1H, s), 8.18(1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 11.85(1 H, brs)

製造例 510-22

4-クロロフロ [2.3-b] ピリジン-2-カーボキシリック アシッド メチル エステル

4-オキソ-4, 7-ジヒドロフロ [2.3-b] ピリジン-2-カーボキシリック アシッド メチル エステル (2.0 g) に塩化チオニル (8.0 ml) とジメチルホルムアミド (0.08 ml) を加え、一時間加熱環留した。放冷の後、減圧下濃縮し析出した結晶を濾取し、これをテトラヒドロフランと酢酸エチルで洗浄して表記化合物 (2.1 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ (ppm) 3.92(3H, s), 7.66(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 7.86(1H, s), 8.49(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$)

製造例 510-3

4-(4-ニトロフェノキシ)-フロ [2.3-b] ピリジン-2-カーボキシリック アシッド メチル エステル

4-クロロフロ[2.3-b]ピリジン-2-カーボキシリック アシッド メチル エステル (1.0 g) にN-メチルピロリドン (4.0 ml) とジイソプロピルエチルアミン (1.3 ml)、パラニトロフェノール (822 mg) とを加えて140°Cで5時間加熱攪拌した。放冷後に水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水の順で洗浄の後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を減圧留去した。これをテトラヒドロフランで再結晶し表記化合物 (70 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) 3.87(3H, s), 7.04(1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 7.48 -7.53(2H, m), 7.59(1H, s), 8.32 -8.37(2H, m), 8.47(1H, d, $J=5.6\text{Hz}$)

製造例 510-4

4-(4-アミノフェノキシ)-フロ[2.3-b]ピリジン-2-カーボキシリック アシッド メチル エステル

の合成

4-(4-ニトロフェノキシ)-フロ[2.3-b]ピリジン-2-カーボキシリック アシッド メチル エステル (70 mg) を製造例10の方法で鉄還元し表記化合物 (55 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) 3.86(3H, s), 5.23(2H, brs), 6.64(2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 6.72(1H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 6.93(2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.23(1H, s), 8.31(1H, d, $J=6.0\text{Hz}$)

実施例 511

N-(4-フルオロフェノキシ)-N'-[4-(2-ヒドロキシメチル-フロ[2.3-b]ピリジン-4-イルオキシ)フェニール]ウレア

4-{4-[3-(4-フルオロフェニル)ウレイド]フェノキシ}-フロ[2.3-b]ピリジン-2-カーボキシリック アシッド メチル エステル (13 mg) をテトラヒドロフラン (3 ml) に溶解し、ここに水素化ホウ素リチウム (10 mg) を加えて室温で一晩攪拌した。少量のアセトンを加えた後に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水の順で洗浄の後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を減圧留去し、表記化合物 (10 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) 4.52(2H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 5.52(1H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 6.38(1H, s), 6.69(1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 7.07 -7.19(4H, m), 7.43 -7.49(2H, m), 7.51

-7.57(2H, m), 8.11(1H, d, J=5.4Hz), 8.11(1H, brs), 8.81(1H, br s)

実施例 5 1 2

N-(4-フルオロフェニル)-N'-[4-(6-フェニル-フロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ)フェニル]ウレア

4-(6-フェニル-フロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ)フェニルアミン (40mg) にトルエン (1ml)、アセトニトリル (0.5ml)、イソシアン酸 4-フルオロフェニル (0.03ml) を加え、30分間加熱環留した。放冷後に析出した結晶を濾取し、トルエンで洗浄し表記化合物 (42mg) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm) 7.08-7.15(2H, m), 7.23(2H, d, J=8.4Hz), 7.43-7.57(7H, m), 7.65(1H, s), 7.97(2H, d, J=8.4Hz), 8.50(1H, s), 8.74-8.81(2H, m)

出発原料は以下の4工程で合成した。

製造例 5 1 2-1

6-フェニル-フロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミン

J. Heterocyclic Chem., **35**, 1313 (1998) に記載の方法で合成した2-アミノ-5-フェニル-3-フロニトリル (1.8g) にホルムアミド (10ml) と無水酢酸2滴を加えて、200℃で2時間加熱攪拌した。放冷後、析出した結晶を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄し表記化合物 (1.3g) を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm) 7.30(1H, s), 7.35-7.41(1H, m), 7.46-7.53(2H, m), 7.74-7.79(2H, m), 8.16(1H, m)

製造例 5 1 2-2

4-(4-ニトロフェノキシ-6-フェニル-フロ[2,3-d]ピリミジン

6-フェニル-フロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミン (211mg) にジブロモメタン (1.2ml) と亜硝酸イソアミル (1.2ml) を加えて、80℃で30分間加熱攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮し、水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水の順で洗浄の後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を減圧留去した。ここにジメチルホルムアミド (10ml) とパラニトロベンゼン (222mg) と炭酸カリウム (414mg) を加えて、80℃

で1時間加熱撹拌した。この反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水の順で洗浄の後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を減圧留去した。これを酢酸エチルで再結晶し表記化合物(150mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$ δ (ppm) 7.43-7.67(5H, m), 7.76(1H, s), 7.98-8.03(2H, m), 8.34-8.39(2H, m), 8.56(1H, s)

製造例 5 1 2 - 3

4-(6-フェニールーフロ[2.3-d]ピリミジン-4-イルオキシ)フェニルアミン

4-(4-ニトロフェノキシ-6-フェニールーフロ[2.3-d]ピリミジン(150mg))を製造例6の方法で鉄還元し表記化合物(50mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$ 5.10(2H, brs), 6.59-6.63(2H, m), 6.91-6.96(2H, m), 7.42-7.56(4H, m), 7.91-7.95(2H, m), 8.47(1H, s)

実施例 5 1 3

6-カルボキシ-7-メトキシ-4-(インドール-5-イルオキシ)キノリン

6-メトキシカルボニル-7-メトキシ-4-(インドール-5-イルオキシ)キノリン(400mg)をテトラヒドロフラン(5ml)に溶解し、ここに1.5規定水酸化リチウム水溶液(2.5ml)を加えて、室温で3時間撹拌した。この反応溶液を1規定塩酸水溶液でpH4とし、析出した結晶を濾取し、酢酸エチルで洗浄し、表記化合物(280mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$ δ (ppm) 3.94(3H, s), 6.37(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 6.43-6.47(1H, m), 6.95-7.01(1H, m), 7.40-7.55(4H, m), 8.55-8.61(2H, m), 11.3(1H, brs)

中間体を以下のように合成した。

製造例 5 1 3 - 1

6-メトキシカルボニル-7-メトキシ-4-(インドール-5-イルオキシ)キノリン

メチル 4-クロロ-7-メトキシキノリン-6-カルボキシレート(WO 050405, P. 34, 8.5g, 33.77mmol)、5-ヒドロキシインドール(7g)、ジイソプロピルエチルアミン(8.9ml、N-メチルピロリドン(8.9ml)を混合し、130℃で5時間、ついで150℃で8時間加熱撹

拌した。放冷後の溶液をシリカゲルに吸着させ、シリカゲルカラム（ヘキサンー酢酸エチル系）で生成した。得られた黄色油状物にエタノール、ジエチルエーテル、ヘキサンを加え、放置すると結晶析出した。これを濾取、ジエチルエーテル、ヘキサンで洗浄、吸引乾燥し、淡黄色結晶（3.506 g, 10.06 mmol, 29.80%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm) : 3.86 (3H, s), 3.97 (3H, s), 6.38 (1H, d, $J=5.2\text{ Hz}$), 6.46 (1H, s), 6.98 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.44–7.52 (4H, m), 8.60–8.65 (2H, m), 11.29 (1H, s)

実施例 5 1 4

6-(2-メトキシエチルカルバモイル)-7-メトキシ-4-(インドール-5-イルオキシ)キノリン

6-カルボキシ-7-メトキシ-4-(インドール-5-イルオキシ)キノリン (100 mg) をジメチルホルムアミド (4.0 ml) に溶解し、メトキシエチルアミン (0.04 ml)、トリエチルアミン (0.08 ml)、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (198 mg) とを加えて室温で5時間攪拌した。反応溶液に水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水の順で洗浄の後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を減圧留去した。これを酢酸エチルで再結晶し表記化合物 (86 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) 3.29(3H, s), 3.46-3.49(4H, m), 4.02(3H, s), 6.37(1H, d, $J=5.2\text{ Hz}$), 6.45-6.47(1H, m), 6.95-7.00(1H, m), 7.41-7.54(4H, m), 8.42-8.45(1H, m), 8.59(1H, d, $J=5.2\text{ Hz}$), 8.68(1H, s), 11.3(1H, brs).

実施例 5 1 5

6-(2-メトキシエチルカルボニル)-7-メトキシ-4-(1-エチルカルバモイル-インドール-5-イルオキシ)キノリン

60%水素化ナトリウム (10 mg) をジメチルホルムアミド (1 ml) に加え、室温で攪拌し、ここに6-(2-メトキシエチルカルバモイル)-7-メトキシ-4-(インドール-5-イルオキシ)キノリン (10 mg) を加え、さら

に 15 分間攪拌した。ここにエチルカルバミン酸 フェニルエステル (43 mg) を加えて 1 時間攪拌した。反応溶液に水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水の順で洗浄の後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を減圧留去した。これを酢酸エチルで再結晶し表記化合物 (27 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) 1.18(3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 3.27-3.29(5H, m), 3.47-3.49(4H, m), 4.02(3H, s), 6.42(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 6.70(1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 7.15-7.20(1H, m), 7.50-7.52(2H, m), 7.93(1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 8.20-8.50(3H, m), 8.61(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 8.67(1H, s)

実施例 5 1 6

6-(2-メトキシエチルカルボニル)-7-メトキシ-4-[1-(2-フルオロエチルカルバモイル)インドール-5-イルオキシ]キノリン

6-(2-メトキシエチルカルバモイル)-7-メトキシ-4-(インドール-5-イルオキシ)キノリンから実施例 5 1 5 と同様の手順で 2-フルオロエチルカルバミン酸フェニルエステルを用い表記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) 3.24(3H, s), 3.45-3.67(6H, m), 4.02(3H, s), 4.50-4.68(2H, m), 6.43(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 6.72(1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 7.16-7.21(1H, m), 7.50-7.54(2H, m), 7.98(1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 8.35(1H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 8.42-8.53(2H, m), 8.61(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 8.76(1H, s)

実施例 5 1 7

6-(2-フルオロエチルカルバモイル)-7-メトキシ-4-(インドール-5-イルオキシ)キノリン

6-カルボキシ-7-メトキシ-4-(インドール-5-イルオキシ)キノリンから実施例 5 1 4 と同様の手順で 2-フルオロエチルアミン塩酸塩を用いて表記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) 3.53-3.71(2H, m), 4.02(3H, s), 4.48-4.63(2H, m), 6.37(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 6.45-6.47(1H, m), 6.95-7.00(1H, m), 7.42-7.46(2H, m), 7.48-7.53(2H, m), 8.57-8.63(2H, m), 8.66(1H, s), 11.6(1H, brs)

実施例 5 1 8

6-(2-フルオロエチルカルボニル)-7-メトキシ-4-((1-エチルカル

バモイル) インドール-5-イルオキシ) キノリン

6-(2-フルオロエチルカルバモイル)-7-メトキシ-4-(インドール-5-イルオキシ)キノリンから実施例515の方法で表記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) 1.18(3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 3.27-3.32(2H, m), 3.56-3.68(2H, m), 4.02(3H, s), 4.47-4.65(2H, m), 6.42(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 6.70(1H, d, $J=4.0\text{Hz}$), 7.15-7.20(1H, m), 7.50-7.52(2H, m), 7.93(1H, d, $J=4.0\text{Hz}$), 8.22-8.27(1H, m), 8.34(1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 8.57-8.66(3H, m).

実施例5196-メトキシカルバモイル-7-メトキシ-4-(インドール-5-イルオキシ)キノリン

6-カルボキシ-7-メトキシ-4-(インドール-5-イルオキシ)キノリンから実施例514と同様の手順でメチルヒドロキシルアミン塩酸塩を用いて表記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) 3.73(3H, s), 3.98(3H, s), 6.38(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 6.44-6.48(1H, m), 6.95-7.00(1H, m), 7.40-7.54(4H, m), 8.49(1H, s), 8.59(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 11.29(1H, brs), 11.45(1H, brs)

実施例5206-メトキシカルバモイル-7-メトキシ-4-((1-エチルカルバモイル)インドール-5-イルオキシ)キノリン

6-メトキシカルバモイル-7-メトキシ-4-(インドール-5-イルオキシ)キノリンより実施例515の方法で表記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) 1.16(3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 3.27-3.30(2H, m), 3.73(3H, s), 3.98(3H, s), 6.43(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 6.70(1H, d, $J=3.2\text{Hz}$), 7.15-7.20(1H, m), 7.45-7.53(2H, m), 7.93(1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 8.21-8.26(1H, m), 8.35(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.48(1H, s), 8.61(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 11.45(1H, brs)

実施例5216-メトキシカルバモイル-7-メトキシ-4-((1-シクロプロピルカルバモイル)インドール-5-イルオキシ)キノリン

6-メトキシカルバモイル-7-メトキシ-4-(インドール-5-イルオキシ)

シ) キノリンよりシクロプロピルカルバミン酸 フェニルエステルを用い、実施例 5 1 5 の方法で表記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) 0.58-0.65(2H, m), 0.70-0.77(2H, m), 2.73-2.82(1H, m), 3.73(3H, s), 3.98(3H, s), 6.42(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 6.68(1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 7.15-7.20(1H, m), 7.47-7.52(2H, m), 7.89(1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 8.28-8.36(2H, m), 8.48(1H, s), 8.61(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 11.44(1H, brs)

実施例 5 2 2

6-(ピリジン-2-イルカルバモイル)-7-メトキシ-4-(インドール-5-イルオキシ)キノリン

6-カルボキシ-7-メトキシ-4-(インドール-5-イルオキシ)キノリンから実施例 5 1 4 と同様の手順で 2-アミノピリジンを用いて表記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) 4.08(3H, s), 6.39-6.48(2H, m), 6.97-7.02(1H, m), 7.15-7.20(1H, m), 7.43-7.60(4H, m), 7.83-7.89(1H, m), 8.25-8.38(2H, m), 8.60-8.80(2H, m), 10.70(1H, brs), 11.30(1H, brs)

実施例 5 2 3

6-(ピリジン-2-イルカルバモイル)-7-メトキシ-4-((1-エチルカルバモイル)インドール-5-イルオキシ)キノリン

6-(ピリジン-2-イルカルバモイル)-7-メトキシ-4-(インドール-5-イルオキシ)キノリンより実施例 5 1 5 の方法で表記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) 1.18(3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 3.27-3.30(2H, m), 4.10(3H, s), 6.46(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 6.71(1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 7.15-7.21(2H, m), 7.53(1H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 7.60(1H, s), 7.83-7.89(1H, m), 7.93(1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 8.22-8.38(4H, m), 8.65(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 8.76(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 10.70(1H, brs)

実施例 5 2 4

6-メトキシカルボニル-7-メトキシ-4-[1-(2-フルオロエチルカルバモイル)インドール-5-イルオキシ]キノリン

6-メトキシカルボニル-7-メトキシ-4-(インドール-5-イルオキシ

) キノリンから実施例 5 1 5 と同様にして 2-フルオロエチルカルバミン酸フェニルエステルを用いて表記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ (ppm) 3.50-3.68(2H, m), 3.84(3H, s), 3.97(3H, s), 4.48-4.70(2H, m), 6.42(1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 6.72(1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 7.17-7.22(1H, m), 7.45-7.56(2H, m), 7.98(1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 8.35(1H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 8.46-8.53(1H, m), 8.58-8.64(2H, m)

実施例 5 2 5

6-カルボキシ-7-メトキシ-4-[1-(2-フルオロエチルカルバモイル)インドール-5-イルオキシ]キノリン

6-メトキシカルボニル-7-メトキシ-4-[1-(2-フルオロエチルカルバモイル)インドール-5-イルオキシ]キノリンより実施例 5 1 3 と同様の手順で 2-フェニルカルバミン酸フェニルエステルを用いて表記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ (ppm) 3.50-3.70(2H, m), 3.94(3H, s), 4.48-4.70(2H, m), 6.42(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 6.72(1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 7.18-7.22(1H, m), 7.42-7.55(2H, m), 7.98(1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 8.35(1H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 8.46-8.52(1H, m), 8.54-8.64(2H, m)

実施例 5 2 6

6-メトキシカルバモイル-7-メトキシ-4-[1-(2-フルオロエチルカルバモイル)インドール-5-イルオキシ]キノリン

6-カルボキシ-7-メトキシ-4-[1-(2-フルオロエチルカルバモイル)インドール-5-イルオキシ]キノリンより実施例 5 1 4 と同様の手順でメチルヒドロキシルアミン塩酸塩を用いて表記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ (ppm) 3.53-3.66(2H, m), 3.73(3H, s), 3.98(3H, s), 4.50-4.68(2H, m), 6.43(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 6.73(1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 7.15-7.21(1H, m), 7.47-7.54(2H, m), 7.98(1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 8.35(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 8.46-8.53(2H, m), 8.61(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 11.5(1H, brs)

実施例 5 2 7

6-イソブトキシカルバモイル-7-メトキシ-4-[1-(2-フルオロエチルカルバモイル)インドール-5-イルオキシ]キノリン

6-カルボキシ-7-メトキシ-4-[1-(2-フルオロエチルカルバモイル)インドール-5-イルオキシ]キノリンより実施例514と同様の手順でオ-イソブチルヒドロキシルアミン塩酸塩を用いて表記化合物を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm) 0.93(6H, d), 1.90-2.00(1H, m), 3.52-3.67(2H, m), 3.70(2H, d, J=6.8Hz), 3.97(3H, s), 4.50-4.69(2H, m), 6.43(1H, d, J=5.6 Hz), 6.73(1H, d, J=4.0Hz), 7.15-7.21(1H, m), 7.47-7.54(2H, m), 7.98(1H, d, J=4.0Hz), 8.35(1H, d, J=9.2Hz), 8.41(1H, s), 8.45-8.55(1H, m), 8.61(1H, d, J=5.6Hz), 11.84(1H, brs)

実施例528

N-[2-フルオロ-4-([6-シアノ-7-[(2R)-2-ヒドロキシ-3-(1-ピロリジノ)プロピル]オキシ)-4-キノリル]オキシ]フェニル]-N'-[(2-チアゾリル)ウレア]

N-(4-{6-シアノ-7-[(2R)-オキシラン-2-イル]メトキシキノリン-4-イルオキシ}-2-フルオロフェニル)-N'-[(チアゾール-2-イル)ウレア]より実施例495に記載の方法で表記化合物を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm) 1.60-1.70(4H, m), 2.40-2.75(6H, m), 3.95-4.05(1H, m), 4.20(1H, dd, J=10, 6.0Hz), 4.31(1H, dd, J=10, 4Hz), 5.02(1H, brs), 6.62(1H, d, J=5.2Hz), 7.10-7.20(2H, m), 7.37-7.47(2H, m), 7.62(1H, s), 8.20-8.26(1H, m), 8.71-8.76(2H, m), 9.05(1H, brs)

実施例529

N-[2-フルオロ-4-([6-シアノ-7-[(2R)-2-ヒドロキシ-3-(1-ピペリジノ)プロピル]オキシ)-4-キノリル]オキシ]フェニル]-N'-[(2-チアゾリル)ウレア]

N-(4-{6-シアノ-7-[(2R)-オキシラン-2-イル]メトキシキノリン-4-イルオキシ}-2-フルオロフェニル)-N'-[(チアゾール-2-イル)ウレア]より実施例496に記載の方法で表記化合物を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm) 1.30-1.55(6H, m), 2.32-2.55(6H, m), 3.97-4.16(1H, m), 4.20(1H, dd, J=10, 6Hz), 4.30(1H, dd, J=10, 4.0Hz), 4.44(1H, brs), 6.62(1H, d, J=5.2Hz), 7.11-7.21(2H, m), 7.37-7.47(2H, m), 7.64(1H, s),

8.20-8.27(1H, m), 8.72-8.76(2H, m)

実施例 530

N-[2-フルオロ-4-([6-シアノ-7-[(2R)-2-ヒドロキシ-3-(1-ピロリジノ)プロピル]オキシ)-4-キノリル]オキシ]フェニル]-N'-シクロプロピルウレア

N-(2-フルオロ-4-[(6-シアノ-7-[(2R)-(オキシラン-2-イル)メトキシ]-4-キノリル)オキシ]フェニル)-N'-シクロプロピルウレアより実施例 492 に記載の方法で表記化合物を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm) 0.37-0.44(2H, m), 0.62-0.69(2H, m), 1.63-1.75(4H, m), 2.45-2.60(6H, m), 2.65-2.77(1H, m), 3.98-4.08(1H, m), 4.22(1H, d, J=10, 5.2Hz), 4.31(1H, dd, J=10, 3.6Hz), 5.04(1H, brs), 6.59(1H, d, J=5.6Hz), 6.82-6.85(1H, m), 7.08-7.13(1H, m), 7.32-7.38(1H, m), 7.63(1H, s), 8.20-8.28(2H, m), 8.72-8.76(2H, m)

出発物質は以下の 2 工程で合成した。

製造例 530-1

[2-フルオロ-4-([6-シアノ-7-[(2R)-(オキシラン-2-イル)メトキシ]-4-キノリル]オキシ]フェニル]カーバミックアシド フェニルエステル

4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-7-[(2R)-オキシラン-2-イル]メトキシキノリン-6-カーボニトリルより製造例 141-1 に記載の方法で合成した。

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) 2.90-3.01(2H, m), 3.44-3.55(1H, m), 4.21-4.28(1H, m), 4.47-4.54(1H, m), 6.53(1H, d, J=5.2Hz), 7.00-7.06(2H, m), 7.19-7.30(4H, m), 7.40-7.46(2H, m), 7.48-7.53(1H, m), 8.27(1H, brs), 8.65-8.73(2H, m)

製造例 530-2

N-(2-フルオロ-4-[(6-シアノ-7-[(2R)-(オキシラン-2-イル)メトキシ]-4-キノリル)オキシ]フェニル)-N'-シクロプロピルウレア

シクロプロピルアミン (0.04 ml) をジメチルスルホキサイド (3 ml) に加え、ここに [2-フルオロ-4-([6-シアノ-7-([(2R)-オキシラン-2-イル] メトキシ)-4-キノリル] オキシ) フェニル] カーバミックアシド フェニルエステル (212 mg) を溶解し 10 分間攪拌した。この反応溶液に水、酢酸エチルを加え析出した結晶を濾取し表記化合物 (150 mg) を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm) 0.37-0.44(2H, m), 0.61-0.69(2H, m), 2.50-2.60(1H, m), 2.78-2.79(2H, m), 3.45-3.50(1H, m), 4.20(1H, dd, J=12, 6.0Hz), 4.73(1H, dd, J=12, 2.4Hz), 6.59(1H, d, J=5.6Hz), 6.82-6.85(1H, m), 7.08-7.13(1H, m), 7.32-7.38(1H, m), 7.63(1H, s), 8.20-8.28(2H, m), 8.72-8.78(2H, m)

実施例 531

N-[2-フルオロ-4-([6-シアノ-7-([(2R)-2-ヒドロキシ-3-(1-ピペリジノ) プロピル] オキシ)-4-キノリル] オキシ) フェニル]-N'-シクロプロピルウレア

N-(2-フルオロ-4-([6-シアノ-7-[(2R)-(オキシラン-2-イル) メトキシ]-4-キノリル] オキシ) フェニル)-N'-シクロプロピルウレアより実施例 496 に記載の方法で表記化合物を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm) 0.38-0.44(2H, m), 0.62-0.69(2H, m), 1.33-1.54(6H, m), 2.30-2.70(7H, m), 4.00-4.09(1H, m), 4.21(1H, dd, J=10.4, 5.6Hz), 4.32(1H, dd, J=10.4, 3.2Hz), 4.95(1H, d, J=4.4Hz), 6.59(1H, d, J=5.6Hz), 6.83-6.85(1H, m), 7.08-7.13(1H, m), 7.32-7.38(1H, m), 7.64(1H, s), 8.20-8.28(2H, m), 8.72-8.78(2H, m)

実施例 532

N-[2-フルオロ-4-([6-シアノ-7-([3-(1-ピペリジノ) プロピル] オキシ)-4-キノリル] オキシ) フェニル]-N'-(2-チアゾリル) ウレア

2-フルオロ-4-([6-シアノ-7-([3-(1-ピペリジノ) プロピル] オキシ)-4-キノリル] オキシ) フェニルアミンより実施例 495 に記載の

方法で表記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta (\text{ppm})$ 1.30-1.53(6H, m), 1.92-2.00(2H, m), 2.30-2.50(6H, m), 4.28-4.35(2H, m), 6.62(1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 7.12-7.20(2H, m), 7.36-7.47(2H, m), 7.60(1H, s), 8.20-8.28(1H, m), 8.72-8.77(2H, m).

出発物質は以下の方法で合成した。

製造例 5 3 2-1

2-フルオロ-4-([6-シアノ-7-([3-(1-ピペリジノ)プロピル]オキシ)-4-キノリル]オキシ)フェニルアミン

4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-6-シアノ-7-ヒドロキシキノリン(200mg)にジメチルホルムアミド(4ml)、1-(3-クロロプロピルピペリジン)塩酸塩(268mg)、炭酸カリウム(374mg)を加え、60℃で8時間加熱した。この反応溶液に水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を水 飽和食塩水の順で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を減圧留去した。得られた阻成生物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、表記化合物(80mg)を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta (\text{ppm})$ 1.38-1.64(6H, m), 2.07-2.18(2H, m), 2.37-2.48(6H, m), 3.79(2H, brs), 4.24-4.34(2H, m), 6.47(1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 6.77-6.92(3H, m), 7.46(1H, s), 8.63-8.67(2H, m)

実施例 5 3 3

N-[2-フルオロ-4-([6-シアノ-7-([3-(1-ピロリジノ)プロピル]オキシ)-4-キノリル]オキシ)フェニル]-N'-(2-チアゾリル)ウレア

2-フルオロ-4-([6-シアノ-7-([3-(1-ピロリジノ)プロピル]オキシ)-4-キノリル]オキシ)フェニルアミンより実施例 4 9 5 に記載の方法で表記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta (\text{ppm})$ 1.65-1.72(4H, m), 1.94-2.02(2H, m), 2.40-2.50(4H, m), 2.56-2.62(2H, m), 4.30-4.36(2H, m), 6.63(1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 7.13-7.20(2H, m), 7.37-7.47(2H, m), 7.60(1H, s), 8.20-8.27(1H, m), 8.72-8.76(2H, m)

出発物質は以下の方法で合成した。

製造例 5 3 3 - 1

2-フルオロ-4-([6-シアノ-7-([3-(1-ピロリジノ)プロピル]オキシ)-4-キノリル]オキシ)フェニルアミン

4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-6-シアノ-7-ヒドロキシキノリン(300mg)にジメチルホルムアミド(4ml)、1-(3-クロロプロピルピロリジン)塩酸塩(376mg)、炭酸カリウム(553mg)を加え、60℃で8時間加熱した。この反応溶液に水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を水飽和食塩水の順で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を減圧留去した。得られた阻成生物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、表記化合物(200mg)を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm) 1.62-1.72(4H, m), 1.93-2.03(2H, m), 2.40-2.49(4H, m), 2.55-2.61(2H, m), 4.28-4.35(2H, m), 5.22-5.25(2H, m), 6.51(1H, d, J=4.8Hz), 6.82-6.90(2H, m), 7.06-7.12(1H, m), 7.56(1H, s), 8.68-8.72(2H, m)

実施例 5 3 4

N-(2-クロロ-5-((6-シアノ-7-(2-(1-ピロリジノ)エトキシ)-4-キノリル)オキシ)フェニル)-N'-フェニルウレア

4-(3-アミノ-4-クロロフェノキシ)-6-シアノ-7-(2-(1-ピロリジノ)エトキシ)キノリン(44.5mg, 0.109mmol)とフェニルイソシアネートから実施例 1 1 と同様な手法により、表記化合物(19.8mg, 0.038mmol, 34.5%)を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ(ppm): 1.69 (4H, m), 2.59 (4H, m), 2.91 (2H, t, J=5.6Hz), 4.38 (2H, t, J=5.6Hz), 6.66 (1H, d, J=5.2Hz), 6.97-7.01 (2H, m), 7.24-7.28 (2H, m), 7.41 (2H, d, J=7.2Hz), 7.60-7.63 (2H, m), 8.20 (1H, m), 8.51 (1H, s), 8.74-8.76 (2H, m), 9.53 (1H, d, J=4.4Hz).

出発物質は以下の方法で合成した。

製造例 5 3 4 - 1

7-(ベンジルオキシ)-4-(4-クロロ-3-ニトロフェノキシ)-6-シ

アノキノリン

7-(ベンジルオキシ)-4-クロロ-6-シアノキノリン(5.462g, 18.53mmol)と4-クロロ-3-ニトロフェノールから製造例11と同様な手法により、表記化合物(4.794g, 11.10mmol, 59.9%)を淡褐色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 5.74 (2H, s), 6.57 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 7.34-7.55 (6H, m), 7.58 (1H, s), 7.70 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.76 (1H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 8.64 (1H, s), 8.76 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$).

製造例534-24-(4-クロロ-3-ニトロフェノキシ)-6-シアノ-7-ヒドロキシキノリン

7-(ベンジルオキシ)-4-(4-クロロ-3-ニトロフェノキシ)-6-シアノキノリン(1.00g, 2.32mmol)から実施例83と同様な手法により、表記化合物(743mg, 2.17mmol, 93.9%)を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 6.73 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 7.45 (1H, s), 7.69 (1H, dd, $J=2.8, 8.8\text{Hz}$), 7.91 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.14 (1H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 8.67 (1H, s), 8.71 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 11.71 (1H, br).

製造例534-34-(3-アミノ-4-クロロフェノキシ)-6-シアノ-7-ヒドロキシキノリン

4-(4-クロロ-3-ニトロフェノキシ)-6-シアノ-7-ヒドロキシキノリン(743mg, 2.17mmol)から製造例6と同様な手法により、表記化合物(464mg, 1.49mmol, 68.5%)を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 5.62-5.65 (2H, m), 6.43 (1H, dd, $J=2.8, 8.8\text{Hz}$), 6.54 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 6.63 (1H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 7.30 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.41 (1H, s), 8.62 (1H, s), 8.65 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$).

製造例534-44-(3-アミノ-4-クロロフェノキシ)-6-シアノ-7-(2-(1-ピロリジノ)エトキシ)キノリン

4-(3-アミノ-4-クロロフェノキシ)-6-シアノ-7-ヒドロキシキノリン

ノリン(200mg, 0.642mmol)と1-(2-クロロエチル)ピロリジン ヒドロクロリドから実施例7と同様な手法により、表記化合物(143mg, 0.350mmol, 54.5%)を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 1.84 (4H, m), 2.74 (4H, m), 3.08 (2H, t, J=5.6Hz), 4.20-4.24 (2H, m), 4.37 (2H, t, J=5.6Hz), 6.50 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 6.54 (1H, d, J=5.2Hz), 6.59 (1H, d, J=2.8Hz), 7.33 (1H, d, J=8.8Hz), 7.46 (1H, s), 8.64 (1H, s), 8.68 (1H, d, J=5.2Hz).

実施例 5 3 5

N-(2-クロロ-5-((6-シアノ-7-(2-(1-ピロリジノ)エトキシ)-4-キノリル)オキシ)フェニル)-N'-(1,3-チアゾール-2-イル)ウレア

4-(3-アミノ-4-クロロフェノキシ)-6-シアノ-7-(2-(1-ピロリジノ)エトキシ)キノリン(46.6mg, 0.114mmol)とフェニル N-(1,3-チアゾール-2-イル)カルバメートから実施例131と同様な手法により、表記化合物(5.7mg, 0.011mmol, 9.35%)を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.69 (4H, m), 2.61 (4H, m), 2.93 (2H, m), 4.39 (2H, m), 6.65 (1H, d, J=5.2Hz), 7.06 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.13-7.14 (2H, m), 7.38-7.40 (2H, m), 7.63 (1H, s), 7.66 (1H, d, J=8.8Hz), 8.19 (1H, d, J=3.2Hz), 8.75 (1H, d, J=5.2Hz), 8.77 (1H, s).

実施例 5 3 6

N-(2-クロロ-5-((6-シアノ-7-(2-(1-ピロリジノ)エトキシ)-4-キノリル)オキシ)フェニル)-N'-シクロプロピルウレア

4-(3-アミノ-4-クロロフェノキシ)-6-シアノ-7-(2-(1-ピロリジノ)エトキシ)キノリン(47.9mg, 0.117mmol)をジメチルホルムアミド(1ml)に窒素雰囲気下に溶解させ、ピリジン(0.019ml, 0.234mmol)、フェニル クロロフォルメート(0.030ml, 0.234mmol)を室温にて滴下し、1時間攪拌した。シクロプロピルアミン(0.1ml)を滴下し、さらに一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去後、酢酸エチルから析出させた結晶をろ取り、通風乾燥することにより表記化合

物 (12.6mg, 0.026mmol, 21.9%) を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.39 (2H, m), 0.63 (2H, m), 1.70 (4H, m), 2.49-2.53 (1H, m), 2.60 (4H, m), 2.91 (2H, m), 4.40 (2H, m), 6.64 (1H, d, J=5.2Hz), 6.93 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.33 (1H, d, J=2.8Hz), 7.57 (1H, d, J=8.8Hz), 7.64 (1H, s), 8.09 (1H, s), 8.19 (1H, d, J=2.8Hz), 8.75-8.77 (2H, m).

実施例 5 3 7

N—(2-クロロ-5-((6-シアノ-7-((2R)-2-ヒドロキシ-3-(1-ピロリジノ)プロボキシ)-4-キノリル)オキシ)フェニル)—N'-シクロプロピルウレア

実施例 1 1 と同様の手法により、フェニル N—(2-クロロ-5-((6-シアノ-7-((2R)-2-ヒドロキシ-3-(1-ピロリジノ)プロボキシ)-4-キノリル)オキシ)フェニル)カルバメート (107mg, 0.191mmol) とシクロプロピルアミンから表記化合物 (20.7mg, 0.040mmol, 20.7%) を白色粉末として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.40 (2H, m), 0.65 (2H, m), 1.69 (4H, m), 2.49-2.68 (6H, m), 2.72 (1H, m), 4.03 (1H, m), 4.23 (1H, dd, J=5.6, 10.4Hz), 4.33 (1H, dd, J=4.4, 10.4Hz), 5.03 (1H, m), 6.64 (1H, d, J=5.2Hz), 6.94 (1H, dd, J=2.8, 8.4Hz), 7.33 (1H, m), 7.56-7.93 (2H, m), 8.10 (1H, s), 8.20 (1H, d, J=2.8Hz), 8.71-8.77 (2H, m).

出発物質は以下の方法で合成した。

製造例 5 3 7-1

4-(3-アミノ-4-クロロフェノキシ)-6-シアノ-7-((2R)オキシラン-2-イル)メトキシキノリン

4-(3-アミノ-4-クロロフェノキシ)-6-シアノ-7-ヒドロキシキノリン (264mg, 0.847mmol) と (2R)オキシラン-2-イルメチル 4-メチル-1-ベンゼンスルフォネートから、実施例 7 と同様の手法により表記化合物 (201mg, 0.547mmol, 64.6%) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 2.93 (1H, dd, J=2.4, 4.8Hz), 2.98 (1H, d

d, J=4.0, 4.8Hz), 3.50 (1H, m), 4.21 -4.24 (3H, m), 4.50 (1H, dd, J=3.2, 11.2Hz), 6.50 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 6.56 (1H, d, J=5.2Hz), 6.59 (1H, d, J=2.8Hz), 7.33 (1H, d, J=8.8Hz), 7.48 (1H, s), 8.67 (1H, s), 8.69 (1H, d, J=5.2Hz).

製造例 5 3 7—2

4—(3—アミノ—4—クロロフェノキシ)—6—シアノ—7—(((2 R)—2—ヒドロキシ—3—(1—ピロリジノ)プロピル)オキシ)キノリン

4—(3—アミノ—4—クロロフェノキシ)—6—シアノ—7—((2 R)オキシラン—2—イル)メトキシキノリン(201mg, 0.547mmol)を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン(5.0ml)に溶解させ、ピロリジン(0.456ml)を加え、室温にて一晩攪拌した。反応液を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; 酢酸エチル)に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶をろ取、通風乾燥することにより、表記化合物(235mg, 0.535mmol, 98.0%)を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ(ppm): 1.82 (4H, m), 2.59 (2H, m), 2.65 (1H, dd, J=4.0, 12.0Hz), 2.74 (2H, m), 2.94 (1H, dd, J=5.2, 12.0Hz), 4.19 -4.27 (5H, m), 6.50 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 6.55 (1H, d, J=5.2Hz), 6.59 (1H, d, J=2.8Hz), 7.33 (1H, d, J=8.8Hz), 7.50 (1H, s), 8.65 (1H, s), 8.68 (1H, d, J=5.2Hz).

製造例 5 3 7—3

フェニル N—(2—クロロ—5—((6—シアノ—7—((2 R)—2—ヒドロキシ—3—(1—ピロリジノ)プロポキシ—4—キノリル)オキシ)フェニル)カルバメート

4—(3—アミノ—4—クロロフェノキシ)—6—シアノ—7—(((2 R)—2—ヒドロキシ—3—(1—ピロリジノ)プロピル)オキシ)キノリン(235mg, 0.535mmol)から製造例 1 7と同様な手法により、表記化合物(107mg, 0.191mmol, 35.7%)を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ(ppm): 2.20 (4H, m), 3.39-3.48 (5H, m), 4.11 (1H, m), 4.25 (1H, m), 4.44 (1H, dd, J=4.8, 9.2Hz), 4.67 (1H, m), 6.50 (1H

, m), 6.57-6.60 (2H, m), 6.91 (1H, m), 7.17-7.49 (6H, m), 8.17 (1H, s), 8.66 (1H, d, J=5.2Hz), 8.71 (1H, d, J=5.6Hz).

実施例 5 3 8

N 6-メチル-4-(4-クロロ-3-(((4-フルオロアニリノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

実施例 1 1 と同様な手法により、N 6-メチル-4-(3-アミノ-4-クロロフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド (72mg, 0.2mmol) と 4-フルオロフェニル イソシアネートから表記化合物 (77.6mg, 0.157mmol, 77.9%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 2.82 (3H, d, J=4.4Hz), 4.01 (3H, s), 6.62 (1H, d, J=5.2Hz), 6.96 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.10 (2H, m), 7.40 (2H, m), 7.51 (1H, s), 7.60 (1H, d, J=8.8Hz), 8.15 (1H, d, J=2.8Hz), 8.35 (1H, d, J=4.4Hz), 8.47 (1H, s), 8.54 (1H, s), 8.68 (1H, d, J=5.2Hz), 9.56 (1H, s).

出発物質は以下の方法で合成した。

製造例 5 3 8-1

メチル 4-(4-クロロ-3-ニトロフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシレート

メチル 4-クロロ-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシレート (2.517g, 10.0mmol) と 4-クロロ-3-ニトロフェノールから製造例 1 1 と同様な手法により、表記化合物 (2.114g, 5.44mmol, 54.4%) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 3.97 (3H, s), 4.06 (3H, s), 6.54 (1H, d, J=5.2Hz), 7.38 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.53 (1H, s), 7.66 (1H, d, J=8.8Hz), 7.75 (1H, d, J=2.8Hz), 8.70 (1H, s), 8.73 (1H, d, J=8.8Hz).

製造例 5 3 8-2

4-(4-クロロ-3-ニトロフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシリック アシド

メチル 4-(4-クロロ-3-ニトロフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシレート (1.00g, 2.57mmol) にメタノール (30ml)、2 規定水酸化

ナトリウム水溶液(10ml)を加え、60℃にて1時間攪拌した。反応液を室温まで放冷し、2規定塩酸を加えて中和後、メタノールを留去し、析出した淡褐色結晶をろ取、十分水洗後、70℃にて乾燥し、表記化合物(897mg, 2.39mmol, 93.1%)を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.97 (3H, s), 6.76 (1H, d, J=5.2Hz), 7.53 (1H, s), 7.70 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.91 (1H, d, J=8.8Hz), 8.16 (1H, d, J=2.8Hz), 8.49 (1H, s), 8.73 (1H, d, J=5.2Hz), 13.13 (1H, br).

製造例 5 3 8 - 3

N 6 - メチル - 4 - (4 - クロロ - 3 - ニトロフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

4 - (4 - クロロ - 3 - ニトロフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキシリック アシド(897mg, 2.39mmol)をジメチルホルムアミド(10ml)に窒素雰囲気下に溶解させ、40%メチルアミン-メタノール溶液(2.0ml), トリエチルアミン(1.0ml), (1 H - 1 , 2 , 3 - ベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシ) (トリ (ジメチルアミノ)) フォスフォニウム ヘキサフルオロフォスフェート(1.27g, 2.87mmol)を順次室温にて加えた後、4時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶をろ取、通風乾燥することにより、表記化合物 (928mg, 定量的) を白色結晶として得た。
¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 2.82 (3H, d, J=4.4Hz), 4.01 (3H, s), 6.77 (1H, d, J=5.2Hz), 7.54 (1H, s), 7.68 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.90 (1H, d, J=8.8Hz), 8.13 (1H, d, J=2.8Hz), 8.35 (1H, d, J=4.4Hz), 8.53 (1H, s), 8.72 (1H, d, J=5.2Hz).

製造例 5 3 8 - 4

N 6 - メチル - 4 - (3 - アミノ - 4 - クロロフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

N 6 - メチル - 4 - (4 - クロロ - 3 - ニトロフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド(928mg, 2.39mmol)から製造例 6 と同様な手法により、表記化合物 (614mg, 1.72mmol, 71.7%) を淡灰色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 3.08 (3H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 4.12 (3H, s), 4.17-4.21 (2H, m), 6.49-6.54 (2H, m), 6.59 (1H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 7.30 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.51 (1H, s), 7.86 (1H, br), 8.64 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 9.23 (1H, s).

実施例 5 3 9

N 6-メチル-4-(4-クロロ-3-(((1, 3-チアゾール-2-イルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

実施例 1 3 1 と同様な手法により、N 6-メチル-4-(3-アミノ-4-クロロフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド (143mg, 0.4mmol) とフェニル N-(1, 3-チアゾール-2-イル)カルバメートから表記化合物 (170.4mg, 0.352mmol, 88.0%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 2.82 (3H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 4.01 (3H, s), 6.62 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 7.03 (1H, dd, $J=2.8, 8.8\text{Hz}$), 7.13 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 7.39 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 7.52 (1H, s), 7.64 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.16 (1H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 8.35 (1H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 8.55 (1H, s), 8.68 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 11.30 (1H, br).

実施例 5 4 0

N 6-メチル-4-(4-クロロ-3-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

N 6-メチル-4-(3-アミノ-4-クロロフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド (179mg, 0.50mmol) をジメチルホルムアミド (2ml) に窒素雰囲気下に溶解させ、ピリジン (0.061ml, 0.75mmol)、フェニルクロロフォルメート (0.094ml, 0.75mmol) を室温にて滴下し、1時間攪拌した。シクロプロピルアミン (0.2ml) を滴下し、さらに一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去後、酢酸エチルから析出させた結晶をろ取し、通風乾燥することにより表記化合物 (163.9mg, 0.372mmol, 74.3%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 0.39 (2H, m), 0.62 (2H, m), 2.49-2.53

(1H, m), 2.83 (3H, d, J=4.8Hz), 4.02 (3H, s), 6.60 (1H, d, J=5.2Hz), 6.90 (1H, dd, J=3.2, 8.8Hz), 7.32 (1H, d, J=2.8Hz), 7.52 -7.56 (2H, m), 8.07 (1H, s), 8.16 (1H, d, J=3.2Hz), 8.37 (1H, d, J=4.8Hz), 8.54 (1H, s), 8.67 (1H, d, J=5.2Hz).

実施例 5 4 1

N 6-メチル-4-(4-クロロ-3-(((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

N 6-メチル-4-(3-アミノ-4-クロロフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド(108mg, 0.30mmol)から実施例 5 4 0 と同様な手法により、表記化合物 (71.9mg, 0.173mmol, 57.4%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 2.60 (3H, d, J=4.4Hz), 2.81 (3H, d, J=4.8Hz), 4.00 (3H, s), 6.59 (1H, d, J=5.2Hz), 6.87 (1H, dd, J=2.8, 8.4Hz), 7.14 (1H, t, J=7.6Hz), 7.50 -7.54 (2H, m), 8.13 (1H, d, J=2.8Hz), 8.19 (1H, s), 8.35 (1H, d, J=4.4Hz), 8.53 (1H, s), 8.67 (1H, d, J=5.2Hz).

実施例 5 4 2

N 6-メチル-4-(4-クロロ-3-(((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

N 6-メチル-4-(3-アミノ-4-クロロフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド(107mg, 0.30mmol)から実施例 5 4 0 と同様な手法により、表記化合物 (90.6mg, 0.211mmol, 70.6%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.02 (3H, t, J=7.2Hz), 2.81 (3H, t, J=4.4Hz), 3.06 (2H, m), 4.00 (3H, s), 6.58 (1H, d, J=5.2Hz), 6.87 (1H, dd, J=3.2, 8.8Hz), 7.13 (1H, m), 7.50 -7.54 (2H, m), 8.14 -8.15 (2H, m), 8.35 (1H, d, J=4.4Hz), 8.53 (1H, s), 8.67 (1H, d, J=5.2Hz).

実施例 5 4 3

N-(2-クロロ-4-(6-シアノ-7-(((2R)オキシラン-2-イルメトキシ)-4-キノリル)オキシ)フェニル)-N'-シクロプロピルウレア

N-(4-(6-シアノ-7-ヒドロキシ-4-キノリル)オキシ-2-クロロフェニル)-N'-シクロプロピルウレア(873mg, 2.21mmol)と(2R)オキシ

ラン—2—イルメチル 4—メチル—1—ベンゼンスルフォネートから、実施例 7と同様の手法により表記化合物 (663mg, 1.47mmol, 66.5%) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 2.56 (1H, m), 2.83 (1H, m), 2.93 (1H, m), 3.48 (1H, m), 4.18 (1H, dd, J=6.4, 12.0Hz), 4.72 (1H, m), 6.61 (1H, d, J=5.2Hz), 7.20 (1H, d, J=2.8Hz), 7.27 (1H, dd, J=2.4, 9.2Hz), 7.51 (1H, d, J=2.8Hz), 7.65 (1H, s), 8.00 (1H, s), 8.29 (1H, dd, J=4.0, 9.2Hz), 8.75 (1H, d, J=5.2Hz), 8.78 (1H, s).

実施例 5 4 4

N—(2—クロロ—4—((6—シアノ—7—((2R)—2—ヒドロキシ—3—(1—ピペリジノ)プロピル)オキシ)—4—キノリル)オキシ)フェニル)—N'—シクロプロピルウレア

N—(2—クロロ—4—(6—シアノ—7—((2R)オキシラン—2—イルメトキシ)—4—キノリル)オキシ)フェニル)—N'—シクロプロピルウレア (113mg, 0.25mmol) に対してテトラヒドロフラン (2.5ml)、ピペリジン (0.25ml) を加えて室温にて一晩攪拌した。反応液を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル) に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶をろ取、通風乾燥することにより、表記化合物 (57.7mg, 0.108mmol, 43.1%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 1.35 (2H, m), 1.48 (4H, m), 2.34–2.51 (6H, m), 2.56 (1H, m), 4.02 (1H, m), 4.19 (1H, dd, J=6.0, 10.4Hz), 4.29 (1H, dd, J=3.6, 10.4Hz), 4.93 (1H, d, J=4.0Hz), 6.57 (1H, d, J=5.2Hz), 7.19 (1H, d, J=2.8Hz), 7.25 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.50 (1H, d, J=2.8Hz), 7.62 (1H, s), 7.98 (1H, s), 8.27 (1H, d, J=8.8Hz), 8.71–8.73 (2H, m).

実施例 5 4 5

N 6—メチル—4—(4—((4—フルオロアニリノ)カルボニル)(メチル)アミノ)フェノキシ)—7—メトキシ—6—キノリンカルボキサミド

実施例 4 3 5 と同様な手法により、4- (4- (((4-フルオロアニリノ) カルボニル) (メチル) アミノ) フェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキシリック アシド(115mg, 0.25mmol) と 40%メチルアミン-メタノール溶液から表記化合物 (89.4mg, 0.188mmol, 75.6%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO-d_6) δ (ppm): 2.83 (3H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 3.28 (3H, s), 4.01 (3H, s), 6.65 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 7.08 (2H, m), 7.32 (2H, m), 7.42 -7.48 (4H, m), 7.51 (1H, s), 8.23 (1H, s), 8.35 (1H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 8.60 (1H, s), 8.69 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$).

実施例 5 4 6

N 6-エチル-4- (4- (((4-フルオロアニリノ) カルボニル) (メチル) アミノ) フェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

実施例 4 3 5 と同様な手法により、4- (4- (((4-フルオロアニリノ) カルボニル) (メチル) アミノ) フェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキシリック アシド(115mg, 0.25mmol) と 2.0 Mエチルアミン-テトラヒドロフラン溶液から表記化合物 (87.0mg, 0.178mmol, 71.5%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO-d_6) δ (ppm): 1.13 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 3.28 (3H, s), 3.28-3.36 (2H, m), 4.01 (3H, s), 6.64 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 7.06 (2H, m), 7.31 (2H, m), 7.42-7.48 (4H, m), 7.51 (1H, s), 8.23 (1H, s), 8.39 (1H, t, $J=5.2\text{Hz}$), 8.55 (1H, s), 8.68 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$).

実施例 5 4 7

N 6- (2- (1-ピロリジノ) エチル) -4- (3-クロロ-4- (((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

4- (3-クロロ-4- (((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキシリック アシド(43mg, 0.10mmol) と 1- (2-アミノエチル) ピロリジンから、実施例 4 3 8 と同様な手法により表記化合物 (42.9mg, 0.082mmol, 81.9%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO-d_6) δ (ppm): 0.41 (2H, m), 0.65 (2H, m), 1.70 (4H, m), 2.48-2.61 (7H, m), 3.43 (2H, m), 4.01 (3H, s), 6.52 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$)

, 7.18 (1H, s), 7.22 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 7.47 (1H, d, J=2.4Hz), 7.51 (1H, s), 7.97 (1H, s), 8.26 (1H, d, J=8.8Hz), 8.50 (1H, m), 8.64 (1H, s), 8.65 (1H, d, J=5.2Hz).

実施例 5 4 8

N 6 - (2 - (1 - ピペリジノ) エチル) - 4 - (3 - クロロ - 4 - ((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

4 - (3 - クロロ - 4 - ((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキシリック アシド (43mg, 0.10mmol) と 1 - (2 - アミノエチル) ピペリジンから、実施例 4 3 8 と同様な手法により表記化合物 (44.6mg, 0.083mmol, 82.9%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.41 (2H, m), 0.65 (2H, m), 1.39 (2H, m), 1.51 (4H, m), 2.39 (4H, m), 2.43 -2.49 (2H, m), 2.56 (1H, m), 3.39 (2H, m), 4.05 (3H, s), 6.52 (1H, d, J=5.2Hz), 7.18 (1H, s), 7.23 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.48 (1H, d, J=2.8Hz), 7.53 (1H, s), 7.96 (1H, s), 8.26 (1H, d, J=8.8Hz), 8.48 (1H, m), 8.66 (1H, d, J=5.2Hz), 8.70 (1H, s).

実施例 5 4 9

N 6 - (2 - プロピル) - 4 - (3 - クロロ - 4 - ((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

4 - (3 - クロロ - 4 - ((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキシリック アシド (43mg, 0.10mmol) と 2 - プロピルアミンから、実施例 4 3 8 と同様な手法により表記化合物 (15.2mg, 0.032mmol, 32.4%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.41 (2H, m), 0.65 (2H, m), 1.17 (6H, d, J=6.8Hz), 2.56 (1H, m), 3.99 (3H, s), 4.08 (1H, m), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 7.19 (1H, s), 7.22 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.46 (1H, d, J=2.8Hz), 7.49 (1H, s), 7.97 (1H, s), 8.15 (1H, d, J=8.0Hz), 8.26 (1H, d, J=8.8Hz), 8.43 (1H, s), 8.64 (1H, d, J=5.2Hz).

実施例 5 5 0

N 6-シクロペンチル-4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド
 4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシリック アシド(43mg, 0.10mmol)とシクロペンチルアミンから、実施例 4 3 8と同様な手法により表記化合物(34.3mg, 0.069mmol, 69.3%)を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ(ppm): 0.41 (2H, m), 0.65 (2H, m), 1.53 (4H, m), 1.67 (2H, m), 1.89 (2H, m), 2.56 (1H, m), 4.00 (3H, s), 4.23 (1H, m), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 7.18 (1H, s), 7.22 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.46 (1H, d, J=2.8Hz), 7.48 (1H, s), 7.97 (1H, s), 8.23 -8.27 (2H, m), 8.41 (1H, s), 8.64 (1H, d, J=5.2Hz).

実施例 5 5 1

N-(4-(6-アミノピリミジン-4-イルオキシ)フェニル)-N'-フェニルウレア

6-(4-アミノフェノキシ)ピリミジン-4-イルアミン(88.9 mg, 0.440 mmol)及びフェニルイソシアネート(52.4 mg, 0.440 mmol)をジメチルホルムアミド(2 ml)中、室温にて3時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物を、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物(98.0 mg, 0.305 mmol, 69%)を無色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ(ppm): 5.66 (1H, s), 6.81 (2H, br s), 6.94 -6.99 (1H, m), 7.03 -7.08 (2H, m), 7.25 -7.32 (2H, m), 7.43 -7.52 (4H, m), 8.07 (1H, s), 8.74 (1H, s), 8.80 (1H, s).

中間体は以下のように合成した。

製造例 5 5 1-1

4-クロロ-6-(4-ニトロフェノキシ)ピリミジン

2, 4-ジクロロピリミジン(2.98 g, 20.0 mmol)、4-ニトロフェノール(2

.78 g, 20.0 mmol)、及び炭酸カリウム (4.15 g, 30.0 mmol) をジメチルホルムアミド (20 ml) 中、室温にて 15 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル: ヘキサン = 1 : 4) に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、表記化合物 (3.89 g, 15.5 mmol, 77 %) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 7.08 (1H, d, $J = 0.6$ Hz), 7.32 -7.37 (2H, m), 8.32-8.37 (2H, m), 8.60 (1H, d, $J = 0.6$ Hz).

製造例 5 5 1 - 2

6 - (4 - ニトロフェノキシ) ピリミジン - 4 - イルアミン

4 - クロロ - 6 - (4 - ニトロフェノキシ) ピリミジン (1.04 g, 4.00 mmol) をアンモニア - エタノール溶液 (14%, 10 ml) 中、オートクレーブを用い、110°C にて 15 時間加熱攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を 1 N - 水酸化ナトリウム水溶液、水、及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル: ヘキサン = 1 : 1) に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、表記化合物 (306 mg, 1.32 mmol, 33 %) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 5.00 (2H, br s), 6.03 (1H, s), 7.25 -7.32 (2H, m), 8.26 -8.33 (3H, m).

製造例 5 5 1 - 3

6 - (4 - アミノフェノキシ) ピリミジン - 4 - イルアミン

6 - (4 - ニトロフェノキシ) ピリミジン - 4 - イルアミン (306 mg, 1.32 mmol)、鉄粉 (369 mg, 6.60 mmol) 及び塩化アンモニウム (706 mg, 13.2 mmol) をエタノール (20 ml) - 水 (5 ml) の混合溶媒に懸濁させ、80°C にて 20 分間加熱攪拌した。反応終了後、反応混合物をセライト濾過し、酢酸エチルで洗い込んだ。有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を濃縮し、表記化合物 (266 mg, 1.32 mmol, 100 %) を淡黄色結晶とし

て得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO-d_6) δ (ppm): 5.05 (2H, br s), 5.55 (1H, s), 6.57 -6.62 (2H, m), 6.73 (2H, br s), 6.77 -6.82 (2H, m), 8.04 (1H, s).

実施例 5 5 2

N - (6 - (4 - (3 - フェニルウレイド) フェノキシ) ピリミジン - 4 - イル) アセタミド

N - (4 - (6 - アミノピリミジン - 4 - イルオキシ) フェニル) - N' - フェニルウレア (60.0 mg, 0.187 mmol) を無水酢酸 (1 ml) - ピリジン (1 ml) の混合溶媒中、60°C にて 18 時間加熱攪拌した。反応液を室温に戻した後、水に注ぎ込み、析出した結晶を濾取、水、メタノールで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (35.0 mg, 0.096 mmol, 52 %) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO-d_6) δ (ppm): 2.11 (3H, s), 6.94 -7.00 (1H, m), 7.10 -7.15 (2H, m), 7.25 -7.31 (2H, m), 7.44 -7.54 (5H, m), 8.49 (1H, d, $J = 0.4$ Hz), 8.72 (1H, s), 8.80 (1H, s), 10.94 (1H, s).

実施例 5 5 3

N - (4 - (6 - アミノピリミジン - 4 - イルオキシ) フェニル) - N' - (4 - フルオロフェニル) ウレア

6 - (4 - アミノフェノキシ) ピリミジン - 4 - イルアミン (88.9 mg, 0.440 mmol) 及び 4 - フルオロフェニルイソシアネート (60.3 mg, 0.440 mmol) から、実施例 5 5 1 と同様の手法により、表記化合物 (100 mg, 0.295 mmol, 65 %) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO-d_6) δ (ppm): 5.66 (1H, d, $J = 0.6$ Hz), 6.81 (2H, br s), 7.04 -7.15 (4H, m), 7.44 -7.52 (4H, m), 8.07 (1H, d, $J = 0.6$ Hz), 8.84 (1H, s), 8.85 (1H, s).

実施例 5 5 4

N - (6 - (4 - (3 - (4 - フルオロフェニル) ウレイド) フェノキシ) ピリミジン - 4 - イル) アセタミド

N - (4 - (6 - アミノピリミジン - 4 - イルオキシ) フェニル) - N' - (4 - フルオロフェニルウレア) (60.0 mg, 0.176 mmol) から、実施例 5 5 2 と同

様の手法により、表記化合物 (56 mg, 0.147 mmol, 79 %) を無色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 2.11 (3H, s), 7.09-7.16 (4H, m), 7.44-7.54 (5H, m), 8.49 (1H, s), 8.80 (1H, s), 8.83 (1H, s), 10.94 (1H, s).

実施例 5 5 5

N-(4-(6-アミノピリミジン-4-イルオキシ)フェニル)-N'-(3-メチルスルホニルフェニル)ウレア

6-(4-アミノフェノキシ)ピリミジン-4-イルアミン (88.9 mg, 0.440 mmol) 及び (3-メチルスルホニルフェニル)カルバミン酸フェニルエステル (128 mg, 0.440 mmol) をジメチルスルホキシド (2 ml) 中、85℃にて 18 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を 1 N-水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル: メタノール = 30 : 1) に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (75.0 mg, 0.188 mmol, 43 %) を無色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.20 (3H, s), 5.67 (1H, s), 6.82 (2H, br s), 7.04-7.12 (2H, m), 7.44-7.59 (4H, m), 7.65-7.70 (1H, m), 8.07 (1H, s), 8.16-8.19 (1H, m), 8.92 (1H, br s), 9.19 (1H, br s).

実施例 5 5 6

N-(6-(4-(3-(3-メチルスルホニルフェニル)ウレイド)フェノキシ)ピリミジン-4-イル)アセタミド

N-(4-(6-アミノピリミジン-4-イルオキシ)フェニル)-N'-(3-メチルスルホニルフェニル)ウレア (50.0 mg, 0.125 mmol) から、実施例 5 5 2 と同様の手法により、表記化合物 (13 mg, 0.029 mmol, 24 %) を無色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 2.11 (3H, s), 3.20 (3H, s), 7.11-7.17 (2H, m), 7.50-7.59 (5H, m), 7.66-7.70 (1H, m), 8.16-8.19 (1H, m), 8.50 (

1H, s), 9.01 (1H, br s), 9.28 (1H, br s), 10.95 (1H, s).

実施例 5 5 7

N-(4-(2-アミノピリミジン-4-イルオキシ)フェニル)-N'-フェニルウレア

4-(4-アミノフェノキシ)ピリミジン-2-イルアミン (101 mg, 0.500 mmol) 及びフェニルイソシアネート (59.6 mg, 0.500 mmol) から、実施例 5 5 1 と同様の手法により、表記化合物 (105 mg, 0.327 mmol, 65 %) を無色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 6.07 (1H, d, J = 5.8 Hz), 6.61 (2H, br s), 6.94-6.99 (1H, m), 7.05-7.10 (2H, m), 7.25-7.31 (2H, m), 7.43-7.51 (4H, m), 8.08 (1H, d, J = 5.8 Hz), 8.74 (1H, br s), 8.79 (1H, br s).

中間体は以下のように合成した。

製造例 5 5 7-1

4-クロロ-6-(4-ニトロフェノキシ)ピリミジン-2-イルアミン

2-アミノ-4, 6-ジクロロピリミジン (3.28 g, 20.0 mmol)、4-ニトロフェノール (2.78 g, 20.0 mmol)、及び炭酸カリウム (4.15 g, 30.0 mmol) をジメチルホルムアミド (20 ml) 中、100°Cにて3時間加熱攪拌した。反応液を室温に戻した後、氷水 (100 ml) に注ぎ込み、析出した結晶を濾取、水で洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (4.93 g, 18.5 mmol, 92 %) を無色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 6.43 (1H, s), 7.25 (2H, br s), 7.46-7.52 (2H, m), 8.28-8.34 (2H, m).

製造例 5 5 7-2

4-(4-アミノフェノキシ)ピリミジン-2-イルアミン

4-クロロ-6-(4-ニトロフェノキシ)ピリミジン-2-イルアミン (1.60 g, 1.32 mmol) をメタノール (30 ml) -テトラヒドロフラン (30 ml) の混合溶媒に懸濁し、水酸化パラジウム炭素 (300 mg) を加え、水素雰囲気下室温で18時間攪拌した。セライト濾過により触媒を濾去、エタノールで洗浄後、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液

; 酢酸エチル : ヘキサン = 3 : 1) に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、表記化合物 (910 mg, 4.50 mmol, 75 %) を無色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 5.01 (2H, br s), 5.93 (1H, d, J = 5.4 Hz), 6.50-6.60 (4H, m), 6.76-6.82 (2H, m), 8.03 (1H, d, J = 5.4 Hz).

実施例 5 5 8

N - (4 - (2 - アミノピリミジン - 4 - イルオキシ) フェニル) - N' - (4 - フルオロフェニル) ウレア

4 - (4 - アミノフェノキシ) ピリミジン - 2 - イルアミン (101 mg, 0.500 mmol) 及び 4 - フルオロフェニルイソシアネート (68.6 mg, 0.500 mmol) から、実施例 5 5 1 と同様の手法により、表記化合物 (105 mg, 0.309 mmol, 62 %) を無色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 6.06 (1H, d, J = 5.6 Hz), 6.61 (2H, br s), 7.05-7.15 (4H, m), 7.44-7.52 (4H, m), 8.08 (1H, d, J = 5.6 Hz), 8.75-8.79 (2H, m).

実施例 5 5 9

N - (4 - (2 - アミノピリミジン - 4 - イルオキシ) フェニル) - N' - (3 - メチルスルホニルフェニル) ウレア

4 - (4 - アミノフェノキシ) ピリミジン - 2 - イルアミン (101 mg, 0.500 mmol) 及び (3 - メチルスルホニルフェニル) カルバミン酸フェニルエステル (146 mg, 0.500 mmol) から、実施例 5 5 5 と同様の手法により、表記化合物 (96 mg, 0.240 mmol, 48 %) を無色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.20 (3H, s), 6.07 (1H, d, J = 5.8 Hz), 6.61 (2H, br s), 7.06-7.12 (2H, m), 7.46-7.59 (4H, m), 7.65-7.70 (1H, m), 8.09 (1H, d, J = 5.8 Hz), 8.16-8.19 (1H, m), 8.89 (1H, br s), 9.18 (1H, br s).

実施例 5 6 0

4 - (3 - フルオロ - 4 - (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド

4 - (4 - アミノ - 3 - フルオロフェノキシ) - 7 - (2 - メトキシエトキシ

)—6—キノリンカルボキサミド (100mg) から実施例 1 1 と同様の手法により得られたフェニル N—(4—(6—カルバモイル—7—(2—メトキシエトキシ)—4—キノリル) オキシ—2—フルオロフェニル) カルバメートとシクロプロピルアミンから表記化合物 (22mg) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.39 (2H, m), 0.63 (2H, m), 2.49 (1H, m), 3.30 (3H, s), 3.79 (2H, m), 4.39 (2H, m), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 6.79 (1H, s), 7.06 (1H, m), 7.31 (1H, m), 7.54 (1H, s), 7.79 (1H, s), 7.83 (1H, s), 8.18-8.22 (2H, m), 8.65 (1H, d, J=5.2Hz), 8.74 (1H, s).

実施例 5 6 1

1—[4—(7—ベンジロキシ—6—シアノキノリン—4—イロキシ)—2—メチルフェニル]—3—シクロプロピルウレア

製造例 1 7 と同様にして 4—(4—アミノ—2—メチルフェノキシ)—7—メトキシキノリン—6—カルボキシリック アシッド アミド (2 g) とクロル炭酸フェニルからカルバメイト (1.73 g) を固体として得た。次に、実施例 1 1 と同様にしてカルバメイト (1.7 g) をジメチルスルフォキシド中、室温でシクロプロピルアミンで処理して表記化合物 (1.4 g) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.37-0.41 (2H, m), 0.59-0.64 (2H, m), 2.23 (3H, s), 2.50-2.56 (1H, m), 5.42 (2H, s), 6.49 (1H, d, J=5.2Hz), 6.73-6.75 (1H, m), 7.02 (1H, dd, J=2.8Hz, J=8.8Hz), 7.08 (1H, d, J=2.8Hz), 7.32-7.53 (5H, m), 7.60 (1H, s), 7.66 (1H, s), 7.89 (1H, d, J=8.8Hz), 8.68 (1H, d, J=5.2Hz), 8.73 (1H, s).

中間体は以下のようにして合成した。

製造例 5 6 1—1

4—(4—アミノ—3—メチルフェノキシ)—7—ベンジロキシキノリン—6—カルボニトリル

製造例 3 9 5—1 と同様にして 7—ベンジロキシ—4—クロロキノリン—6—カルボニトリル (5 g) と 4—アミノ—3—メチルフェノールから表記化合物 (3.6 g) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 2.07 (3H, s), 4.94 (2H, s), 5.43 (2H,

s), 6.46 (1H, d, J=5.2Hz), 6.69 (1H, d, J=8.8Hz), 6.82 (1H, dd, J=2.8Hz, J=8.8Hz), 6.87 (1H, d, J=2.8Hz), 7.36 (1H, t, J=7.2Hz), 7.44 (2H, t, J=7.2Hz), 7.53 (2H, d, J=7.2Hz), 7.66 (1H, s), 8.67 (1H, d, J=5.2Hz), 8.73 (1H, s).

実施例 5 6 2

1 - [4 - (6 - シアノ - 7 - ヒドロキシキノリン - 4 - イロキシ) - 2 - メチルフェニル] - 3 - シクロプロピルウレア

製造例 3 0 1 - 2 と同様にして 1 - [4 - (7 - ベンジロキシ - 6 - シアノ - キノリン - 4 - イロキシ) - 2 - メチルフェニル] - 3 - シクロプロピルウレア (0 . 8 g) をテトラヒドロフラン中、パラジウム - カーボンを用いて脱ベンジル化し、表記化合物 (0 . 5 g) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.36-0.41 (2H, m), 0.59-0.65 (2H, m), 2.17 (3H, s), 2.49-2.56 (1H, m), 6.32 (1H, d, J= 5.2Hz), 6.74 (1H, d, J= 2.8Hz), 7.01 (1H, dd, J=2.4Hz, J=8.8Hz), 7.07 (1H, d, J=2.4Hz), 7.30 (1H, s), 7.59 (1H, s), 7.90 (1H, d, J=8.8Hz), 8.56 (1H, d, J=5.2Hz), 8.57 (1H, s).

実施例 5 6 3

1 - [4 - (6 - シアノ - (2 R) - 7 - オキシラニルメトキシキノリン - 4 - イロキシ) - 2 - メチルフェニル] - 3 - シクロプロピルウレア

製造例 2 8 4 - 1 と同様にして 1 - [4 - (6 - シアノ - 7 - ヒドロキシキノリン - 4 - イロキシ) - 2 - メチルフェニル] - 3 - シクロプロピルウレア (5 0 0 m g) から表記化合物 (3 1 2 m g) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.37-0.42 (2H, m), 0.59-0.65 (2H, m), 2.18 (3H, s), 2.49-2.56 (1H, m), 2.78-2.81 (1H, m), 2.89 (1H, t, J=4.8Hz), 3.42-3.47 (1H, m), 4.14 (1H, dd, J=6.4Hz, J=11.6Hz), 4.68 (1H, dd, J=2.4Hz, J=11.6Hz), 6.49 (1H, d, J=5.2Hz), 6.74 (1H, d, J=2.4Hz), 7.03 (1H, dd, J=2.4Hz, J=8.4Hz), 7.09 (1H, d, J=2.4Hz), 7.59 (1H, s), 7.61 (1H, s), 7.92 (1H, d, J=8.4Hz), 8.70 (1H, d, J=5.2Hz), 8.74 (1H, s).

実施例 5 6 4

1 - { 4 - [6 - シアノ - 7 - ((2 R) - 2 - ヒドロキシ - 3 - ピロリジン - 1 - イルプロボキシ) キノリン - 4 - イロキシ] - 2 - メチルフェニル } - 3 - シクロプロピル - ウレア

実施例 2 8 4 と同様にして 1 - [4 - (6 - シアノ - 7 - (2 R) - オキシラニルメトキシキノリン - 4 - イロキシ) - 2 - メチルフェニル] - 3 - シクロプロピル - ウレア (5 5 m g) とピロリジンから表記化合物 (1 1 m g) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.37-0.41 (2H, m), 0.58-0.65 (2H, m), 2.26 (3H, s), 1.62-1.69 (4H, m), 2.44-2.56 (6H, m), 2.68 (1H, dd, J=6.4 Hz, J=12Hz), 3.96-4.03 (1H, m), 4.18 (1H, dd, J=5.6Hz, J=10.4Hz), 4.28 (1H, dd, J=3.6Hz, J=10.4Hz), 5.00 (1H, d, J=5.2Hz), 6.48 (1H, d, J=5.2Hz), 6.75 (1H, d, J=2.4Hz), 7.03 (1H, dd, J=2.4Hz, J=8.8Hz), 7.09 (1H, d, J=2.4Hz), 7.58 (1H, s), 7.60 (1H, s), 7.91 (1H, d, J=8.8Hz), 8.68 (1H, d, J=5.2Hz), 8.71 (1H, s).

実施例 5 6 5

1 - { 4 - [6 - シアノ - 7 - ((2 R) - 2 - ヒドロキシ - 3 - ピペリジン - 1 - イルプロボキシ) キノリン - 4 - イロキシ] - 2 - メチルフェニル } - 3 - シクロプロピル - ウレア

実施例 2 8 4 と同様にして [1 - [4 - (6 - シアノ - (2 R) - 7 - オキシラニルメトキシキノリン - 4 - イロキシ) - 2 - メチルフェニル] - 3 - シクロプロピルウレア (1 0 0 m g) とピペリジンから表記化合物 (8 m g) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.37-0.41 (2H, m), 0.59-0.66 (2H, m), 1.31-1.38 (2H, m), 1.43-1.53 (4H, m), 2.20 (3H, s), 2.33-2.58 (7H, m), 3.99-4.06 (1H, m), 4.19 (1H, dd, J=5.6Hz, J=10.4Hz), 4.29 (1H, dd, J=3.2 Hz, J=10.4Hz), 4.94 (1H, br), 6.49 (1H, d, J=5.2Hz), 6.75-6.79 (1H, m), 7.02-7.08 (1H, m), 7.09-7.13 (1H, m), 7.60 (1H, s), 7.62 (1H, s), 7.93 (1H, d, J=9.2Hz), 8.70 (1H, d, J=5.2Hz), 8.71 (1H, s).

実施例 5 6 6

1 - { 4 - [6 - シアノ - 7 - (3 - ジエチルアミノ - (2 R) - 2 - ヒドロキシ
シープロポキシ) キノリン - 4 - イロキシ] - 2 - メチルフェニル } - 3 - シ
クロプロピル - ウレア

実施例 2 8 4 と同様にして [1 - [4 - (6 - シアノ - (2 R) - 7 - オキシ
ラニルメトキシキノリン - 4 - イロキシ) - 2 - メチルフェニル] - 3 - シクロ
プロピルウレア (5 5 m g) とジエチルアミンから表記化合物 (2 1 m g) を固
体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.37-0.41 (2H, m), 0.59-0.65 (2H, m),
0.91-1.00 (6H, m), 2.18 (3H, s), 2.43 -2.69 (7H, m), 3.91-4.00 (1H, m),
4.17-4.22 (1H, m), 4.26-4.31 (1H, m), 6.48 (1H, d, J=5.2Hz), 6.76 (1H, d
, J=2.8Hz), 7.03 (1H, dd, J=2.8Hz, J=8.8Hz), 7.09 (1H, d, J=2.4Hz), 7.58
(1H, s), 7.60 (1H, s), 7.91 (1H, d, J=8.8Hz), 8.68 (1H, d, J=5.2Hz), 8.
71 (1H, s).

実施例 5 6 7

1 - { 4 - [6 - シアノ - 7 - (3 - ピロリジン - 1 - イルプロポキシ) キノリ
ン - 4 - イロキシ] - 2 - メチルフェニル } - 3 - シクロプロピルウレア

実施例 7 と同様にして 1 - [4 - (6 - シアノ - 7 - ヒドロキシキノリン - 4
- イロキシ) - 2 - メチルフェニル] - 3 - シクロプロピルウレア (6 0 m g)
と 1 - (3 - クロプロピル) ピロリジンから表記化合物 (2 3 m g) を固体と
して得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.37-0.41 (2H, m), 0.59-0.65 (2H, m),
1.62-1.69 (4H, m), 1.93-2.01 (2H, m), 2.18 (3H, s), 2.39 -2.45 (4H, m),
2.49-2.55 (1H, m), 2.57 (2H, t, J=7.2Hz), 4.30 (2H, t, J=6.4Hz), 6.48 (1
H, d, J=5.2Hz), 6.75 (1H, d, J=2.8Hz), 7.03 (1H, dd, J=2.8Hz, J=8.8Hz),
7.08 (1H, d, J=2.8Hz), 7.55 (1H, s), 7.60 (1H, s), 7.91 (1H, d, J=8.8Hz)
, 8.68 (1H, d, J=5.2Hz), 8.71 (1H, s).

実施例 5 6 8

N - フェニル - N' - (4 - (6 - フェニルアミノピリミジン - 4 - イルオキシ
) フェニル) ウレア

N- (6- (4-アミノフェノキシ) ピリミジン-4-イル) フェニルアミン (55.6 mg, 0.200 mmol) 及びフェニルイソシアネート (26.1 mg, 0.220 mmol) をジメチルホルムアミド (1 ml) 中、室温にて12時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物を、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (69.0 mg, 0.174 mmol, 87 %) を無色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 6.06 (1H, d, J = 1.6 Hz), 6.95 -7.02 (2H, m), 7.11-7.16 (2H, m), 7.25 -7.34 (4H, m), 7.44 -7.50 (2H, m), 7.50 -7.56 (2H, m), 7.58 -7.63 (2H, m), 8.35 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.71 (1H, s), 8.79 (1H, s), 9.54 (1H, s).

中間体は以下のように合成した。

製造例 5 6 8 - 1

N- (6- (4-ニトロフェノキシ) ピリミジン-4-イル) フェニルアミン

4-クロロ-6- (4-ニトロフェノキシ) ピリミジン (508 mg, 2.00 mmol) 及びアニリン (559 mg, 6.00 mmol) を1-メチルピロリドン (5 ml) 中、90℃にて3時間加熱攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル:ヘキサン = 1 : 3) に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、表記化合物 (508 mg, 1.65 mmol, 82 %) を無色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 6.34 (1H, s), 7.03 (1H, br s), 7.21 -7.35 (5H, m), 7.40 -7.46 (2H, m), 8.26-8.32 (2H, m), 8.35 (1H, s).

製造例 5 6 8 - 2

N- (6- (4-アミノフェノキシ) ピリミジン-4-イル) フェニルアミン

N- (6- (4-ニトロフェノキシ) ピリミジン-4-イル) フェニルアミン (508 mg, 1.65 mmol)、鉄粉 (461 mg, 8.25 mmol) 及び塩化アンモニウム (882 mg, 16.5 mmol) をエタノール (16 ml) -水 (4 ml) の混合溶媒に懸濁させ、8

0°Cにて20分間加熱攪拌した。反応終了後、反応混合物をセライト濾過し、酢酸エチルで洗い込んだ。有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物を、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (387 mg, 1.39 mmol, 84 %) を無色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 3.64 (2H, br s), 6.17 (1H, d, J = 0.8 Hz), 6.67-6.73 (2H, m), 6.77 (1H, br s), 6.89-6.95 (2H, m), 7.14-7.20 (1H, m), 7.26-7.32 (2H, m), 7.35-7.41 (2H, m), 8.37 (1H, d, J = 0.8 Hz).

実施例 569

N-(3-メチルスルホニルフェニル)-N'-(4-(6-フェニルアミノピリミジン-4-イルオキシ)フェニル)ウレア

N-(6-(4-アミノフェノキシ)ピリミジン-4-イル)フェニルアミン (55.6 mg, 0.200 mmol) 及び (3-メチルスルホニルフェニル)カルバミン酸フェニルエステル (63.8 mg, 0.220 mmol) をジメチルスルホキシド (1 ml) 中、85°Cにて2時間加熱攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を1N-水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物を、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (77.0 mg, 0.162 mmol, 81 %) を無色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.20 (3H, s), 6.07 (1H, s), 6.98-7.03 (1H, m), 7.12-7.17 (2H, m), 7.28-7.34 (2H, m), 7.50-7.63 (6H, m), 7.66-7.72 (1H, m), 8.17-8.20 (1H, m), 8.34 (1H, s), 8.93 (1H, br s), 9.19 (1H, br s), 9.54 (1H, s).

実施例 570

N-(4-(6-(4-メチルスルファニルフェニルアミノ)ピリミジン-4-イルオキシ)フェニル)-N'-フェニルウレア

N-(6-(4-アミノフェノキシ)ピリミジン-4-イル)-4-メチルスルファニルフェニルアミン (194 mg, 0.600 mmol) 及びフェニルイソシアネート

(78.6 mg, 0.660 mmol) をジメチルホルムアミド (2 ml) 中、室温にて 18 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物を、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (250 mg, 0.564 mmol, 94 %) を無色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 2.44 (3H, s), 6.03 (1H, d, J = 1.6 Hz), 6.95-7.00 (1H, m), 7.10-7.15 (2H, m), 7.22-7.32 (4H, m), 7.44-7.50 (2H, m), 7.50-7.60 (4H, m), 8.34 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.73 (1H, br s), 8.81 (1H, br s), 9.56 (1H, s).

中間体は以下のように合成した。

製造例 570-1

N-(6-(4-ニトロフェノキシ)ピリミジン-4-イル)-4-メチルスルファニルフェニルアミン

4-クロロ-6-(4-ニトロフェノキシ)ピリミジン (2.33 g, 9.25 mmol)、4-(メチルチオ)アニリン (1.29 g, 9.25 mmol) 及びジイソプロピルエチルアミン (1.79 g, 13.9 mmol) を 1-メチルピロリドン (10 ml) 中、80℃にて 18 時間加熱攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を 1 N-水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル: ヘキサン = 1 : 3) に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (620 mg, 1.75 mmol, 19 %) を無色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 2.51 (3H, s), 6.28 (1H, d, J = 1.0 Hz), 6.99 (1H, br s), 7.23-7.34 (6H, m), 8.26-8.32 (2H, m), 8.34 (1H, d, J = 1.0 Hz).

製造例 570-2

N-(6-(4-アミノフェノキシ)ピリミジン-4-イル)-4-メチルスル

ファニルフェニルアミン

N- (6- (4-ニトロフェノキシ) ピリミジン-4-イル) -4-メチルスルファニルフェニルアミン (620 mg, 1.75 mmol)、鉄粉 (489 mg, 8.75 mmol) 及び塩化アンモニウム (936 mg, 17.5 mmol) をエタノール (16 ml) -水 (4 ml) の混合溶媒に懸濁させ、80°Cにて1時間加熱攪拌した。反応終了後、反応混合物をセライト濾過し、酢酸エチル-テトラヒドロフランの混合溶媒で洗い込んだ。有機層を水、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物を、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (392 mg, 1.21 mmol, 69 %) を無色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 2.49 (3H, s), 3.65 (2H, br s), 6.10 (1H, d, J = 1.0 Hz), 6.66-6.72 (2H, m), 6.76 (1H, br s), 6.88-6.94 (2H, m), 7.21-7.30 (4H, m), 8.35 (1H, d, J = 1.0 Hz).

実施例 571N- (3-メチルスルホニルフェニル) -N' - (4- (6- (4-メチルスルファニルフェニルアミノ) ピリミジン-4-イルオキシ) フェニル) ウレア

N- (6- (4-アミノフェノキシ) ピリミジン-4-イル) -4-メチルスルファニルフェニルアミン (194 mg, 0.600 mmol) 及び (3-メチルスルホニルフェニル) カルバミン酸フェニルエステル (192 mg, 0.660 mmol) をジメチルスルホキシド (2 ml) 中、85°Cにて18時間加熱攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル) に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (297 mg, 0.569 mmol, 95 %) を無色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 2.44 (3H, s), 3.20 (3H, s), 6.04 (1H, d, J = 0.8 Hz), 7.12-7.17 (2H, m), 7.22-7.27 (2H, m), 7.50-7.63 (6H, m), 7.67-7.71 (1H, m), 8.17-8.20 (1H, m), 8.34 (1H, d, J = 0.8 Hz), 8.92 (1

H, s), 9.17 (1H, s), 9.56 (1H, s).

実施例 5 7 2

N-(4-(6-(4-メチルスルホニルフェニルアミノ)ピリミジン-4-イルオキシ)フェニル)-N'-フェニルウレア

N-(4-(6-(4-メチルスルファニルフェニルアミノ)ピリミジン-4-イルオキシ)フェニル)-N'-フェニルウレア (180 mg, 0.406 mmol) 及び 3-クロロ過安息香酸 (200 mg, 0.812 mmol) をジクロロメタン (6 ml) 中、室温にて 12 時間攪拌した。飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え反応を停止後、反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を 1 N-水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル: ヘキサン = 3 : 1) に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (137 mg, 0.288 mmol, 71 %) を無色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.16 (3H, s), 6.18 (1H, s), 6.97-7.02 (1H, m), 7.13-7.19 (2H, m), 7.27-7.33 (2H, m), 7.46-7.51 (2H, m), 7.53-7.59 (2H, m), 7.81-7.87 (2H, m), 7.89-7.94 (2H, m), 8.47 (1H, s), 8.72 (1H, s), 8.81 (1H, s), 10.06 (1H, s).

実施例 5 7 3

N-(3-メチルスルホニルフェニル)-N'-(4-(6-(4-メチルスルホニルフェニルアミノ)ピリミジン-4-イルオキシ)フェニル)ウレア

N-(3-メチルスルホニルフェニル)-N'-(4-(6-(4-メチルスルファニルフェニルアミノ)ピリミジン-4-イルオキシ)フェニル)ウレア (230 mg, 0.441 mmol) から、実施例 5 7 2 と同様の手法により、表記化合物 (157 mg, 0.284 mmol, 64 %) を無色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.16 (3H, s), 3.20 (3H, s), 6.19 (1H, d, J = 1.0 Hz), 7.04-7.10 (2H, m), 7.50-7.60 (4H, m), 7.66-7.70 (1H, m), 7.82-7.88 (2H, m), 7.88-7.94 (2H, m), 8.17-8.20 (1H, m), 8.47 (1H, d, J

= 1.0 Hz), 8.95 (1H, s), 9.19 (1H, s), 10.06 (1H, s).

実施例 5 7 4

N-(4-(6-(4-フルオロフェニルアミノ)ピリミジン-4-イルオキシ)フェニル)-N'-フェニルウレア

N-(4-(6-クロロピリミジン-4-イルオキシ)フェニル)-N'-フェニルウレア (68.0 mg, 0.200 mmol) 及び 4-フルオロアニリン (111 mg, 1.00 mmol) を 1-メチルピロリドン (1 ml) 中、130℃にて 3 時間加熱撹拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物を、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (33.0 mg, 0.079 mmol, 40 %) を無色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 6.00 (1H, d, J = 0.8 Hz), 6.95-7.00 (1H, m), 7.10-7.19 (4H, m), 7.26-7.32 (2H, m), 7.44-7.50 (2H, m), 7.50-7.56 (2H, m), 7.57-7.63 (2H, m), 8.33 (1H, d, J = 0.8 Hz), 8.68 (1H, s), 8.76 (1H, s), 9.56 (1H, s).

中間体は以下のように合成した。

製造例 5 7 4-1

4-(6-クロロピリミジン-4-イルオキシ)フェニルアミン

4-クロロ-6-(4-ニトロフェノキシ)ピリミジン (2.52 g, 10.0 mmol)、鉄粉 (2.79 g, 50.0 mmol) 及び塩化アンモニウム (5.35 g, 100 mmol) をエタノール (100 ml) - 水 (25 ml) の混合溶媒に懸濁させ、80℃にて 1 時間加熱撹拌した。反応終了後、反応混合物をセライト濾過し、エタノール-酢酸エチルの混合溶媒で洗い込んだ。有機層を水、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル: ヘキサン = 2 : 3) に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、表記化合物 (1.74 g, 7.85 mmol, 79 %) を無色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 3.71 (2H, br s), 6.70-6.75 (2H, m), 6.84

(1H, s), 6.90-6.95 (2H, m), 8.60 (1H, s).

製造例 5 7 4-2

N-(4-(6-クロロピリミジン-4-イルオキシ)フェニル)-N'-フェニルウレア

4-(6-クロロピリミジン-4-イルオキシ)フェニルアミン (663 mg, 3.00 mmol) 及びフェニルイソシアネート (393 mg, 3.30 mmol) をジメチルホルムアミド (5 ml) 中、室温にて 18 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ込み、析出した結晶を濾取、水、エタノールで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (988 mg, 2.91 mmol, 97 %) を無色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 6.94-7.00 (1H, m), 7.14-7.20 (2H, m), 7.25-7.32 (2H, m), 7.33 (1H, d, J = 0.8 Hz), 7.43-7.49 (2H, m), 7.50-7.56 (2H, m), 8.65 (1H, d, J = 0.8 Hz), 8.70 (1H, s), 8.78 (1H, s).

実施例 5 7 5

N-(4-(6-(3-フルオロフェニルアミノ)ピリミジン-4-イルオキシ)フェニル)-N'-フェニルウレア

N-(4-(6-クロロピリミジン-4-イルオキシ)フェニル)-N'-フェニルウレア (68.0 mg, 0.200 mmol) 及び 3-フルオロアニリン (111 mg, 1.00 mmol) を 1-メチルピロリドン (1 ml) 中、150°Cにて 90 分間加熱攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物を、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (43.0 mg, 0.104 mmol, 52 %) を無色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 6.09 (1H, s), 6.77-6.83 (1H, m), 6.95-7.00 (1H, m), 7.11-7.17 (2H, m), 7.26-7.36 (4H, m), 7.45-7.50 (2H, m), 7.50-7.55 (2H, m), 7.71-7.77 (1H, m), 8.42 (1H, s), 8.69 (1H, s), 8.77 (1H, s), 9.76 (1H, s).

実施例 5 7 6

N-(4-(6-(2-フルオロフェニルアミノ)ピリミジン-4-イルオキシ)

）フェニル）－N’－フェニルウレア

N－（4－（6－クロロピリミジン－4－イルオキシ）フェニル）－N’－フェニルウレア（68.0 mg, 0.200 mmol）及び2－フルオロアニリン（111 mg, 1.00 mmol）を1－メチルピロリドン（1 ml）中、170℃にて3時間加熱撹拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；酢酸エチル：ヘキサン＝3：2）に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物（26.0 mg, 0.062 mmol, 31 %）を無色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 6.17 (1H, d, J = 0.8 Hz), 6.95-7.00 (1H, m), 7.10-7.19 (4H, m), 7.22-7.32 (3H, m), 7.45-7.50 (2H, m), 7.50-7.55 (2H, m), 7.86-7.93 (1H, m), 8.29 (1H, d, J = 0.8 Hz), 8.69 (1H, s), 8.76 (1H, s), 9.32 (1H, s).

実施例 5 7 7

N－（4－（6－（3，5－ジフルオロフェニルアミノ）ピリミジン－4－イルオキシ）フェニル）－N’－フェニルウレア

N－（4－（6－クロロピリミジン－4－イルオキシ）フェニル）－N’－フェニルウレア（68.0 mg, 0.200 mmol）及び3，5－ジフルオロアニリン（129 mg, 1.00 mmol）を1－メチルピロリドン（1 ml）中、170℃にて3時間加熱撹拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；酢酸エチル：ヘキサン＝1：1）に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物（17.5 mg, 0.040 mmol, 20 %）を無色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 6.09 (1H, s), 6.77-6.85 (1H, m), 6.95-

7.00 (1H, m), 7.13 -7.19 (2H, m), 7.27 -7.33 (2H, m), 7.38 -7.50 (4H, m), 7.50 -7.58 (2H, m), 8.46 (1H, s), 8.69 (1H, s), 8.78 (1H, s), 9.94 (1H, s)

実施例 578

N-フェニル-N'-(4-(6-(3,4,5-トリメトキシフェニルアミノ)ピリミジン-4-イルオキシ)フェニル)ウレア塩酸塩

N-(4-(6-クロロピリミジン-4-イルオキシ)フェニル)-N'-フェニルウレア (68.0 mg, 0.200 mmol) 及び 3,4,5-トリメトキシアニリン (183 mg, 1.00 mmol) を 1-メチルピロリドン (1 ml) 中、150℃にて 2 時間加熱撹拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル:ヘキサン = 3 : 1) に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、1 N-塩酸を用い塩酸塩とした後、メタノールに懸濁させ、これを酢酸エチルで希釈し結晶を濾取、酢酸エチルで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (50.0 mg, 0.095 mmol, 48 %) を淡緑色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.61 (3H, s), 3.74 (6H, s), 6.03 (1H, s), 6.90 (2H, s), 6.95 -7.00 (1H, m), 7.10 -7.16 (2H, m), 7.27 -7.33 (2H, m), 7.45 -7.50 (2H, m), 7.50 -7.55 (2H, m), 8.36 (1H, s), 8.91 (1H, s), 9.02 (1H, s), 9.55 (1H, s).

実施例 579

1-(4-(6-(N-メチル-N-フェニルアミノ)ピリミジン-4-イルオキシ)フェニル)-3-フェニルウレア

N-(4-(6-クロロピリミジン-4-イルオキシ)フェニル)-N'-フェニルウレア (68.0 mg, 0.200 mmol) 及び N-メチルアニリン (107 mg, 1.00 mmol) を 1-メチルピロリドン (1 ml) 中、130℃にて 36 時間加熱撹拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル:ヘキサン = 1 :

1) に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (38 mg, 0.092 mmol, 46 %) を無色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.42 (3H, s), 5.75 (1H, s), 6.95 -7.03 (3H, m), 7.25-7.38 (5H, m), 7.41 -7.50 (6H, m), 8.27 (1H, s), 8.64 (1H, s), 8.68 (1H, s).

実施例 580

N - (5 - クロロ - 2 - チアゾリル) - N' - (4 - (6 - シアノ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 4 - キノリル) オキシ - 2 - フルオロフェニル) ウレア

実施例 145 と同様の手法により、4 - (4 - アミノ - 3 - フルオロフェノキシ) - 6 - シアノ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) キノリン (71.0mg, 0.200mmol) と 2 - アミノ - 5 - クロロチアゾール及びフェニルクロロホルメイトより調製されるフェニル 5 - クロロ - 2 - チアゾリルカルバメートから表記化合物 (66.0mg, 0.128mmol, 64%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm) : 3.38 (3H, s), 3.80 (2H, m), 4.43 (2H, m), 6.65 (1H, d, J=5.2Hz), 7.20 (1H, m), 7.44 (1H, s), 7.47 (1H, m), 7.66 (1H, s), 8.20 (1H, m), 8.76 (1H, d, J=5.2Hz), 8.77 (1H, s), 9.02 (1H, s), 11.01 (1H, s).

実施例 581

N - (4 - (6 - シアノ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 4 - キノリル) オキシ - 2 - フルオロフェニル) - N' - (4 - シクロプロピル - 2 - チアゾリル) ウレア

実施例 145 と同様の手法により、4 - (4 - アミノ - 3 - フルオロフェノキシ) - 6 - シアノ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) キノリン (71.0mg, 0.200mmol) と 2 - アミノ - 4 - シクロプロピルチアゾール及びフェニルクロロホルメイトより調製されるフェニル 4 - シクロプロピル - 2 - チアゾリルカルバメートから表記化合物 (88.0mg, 0.169mmol, 85%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm) : 0.75 (2H, m), 0.84 (2H, m), 1.95 (1H, m), 3.38 (3H, s), 3.80 (2H, m), 4.44 (2H, m), 6.64 (1H, d, J=5.2Hz), 6

.72 (1H, s), 7.19 (1H, m), 7.46 (1H, m), 7.66 (1H, s), 8.25 (1H, m), 8.76 (1H, d, J=5.2Hz), 8.77 (1H, s), 10.84 (1H, br s).

実施例 5 8 2

4 - (3 - クロロ - 4 - (メチルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

実施例 1 1 と同様の手法により、フェニル N - (4 - (6 - カルバモイル - 7 - メトキシ - 4 - キノリル) オキシ - 2 - クロロフェニル) カルバメート (15.0mg, 0.324mmol) と 40% メチルアミン (メタノール溶液) から表記化合物 (65.0mg, 0.162mmol, 50%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm) : 2.68 (3H, d, J=4.4Hz), 4.03 (3H, s), 6.53 (1H, d, J=5.0Hz), 6.88 (1H, q, J=4.4Hz), 7.23 (1H, dd, J=2.8, 8.2Hz), 7.48 (1H, d, J=2.8Hz), 7.52 (1H, s), 7.74 (1H, s), 7.86 (1H, s), 8.12 (1H, s), 8.25 (1H, d, J=8.2Hz), 8.67 (1H, s), 8.68 (1H, d, J=5.0Hz).

実施例 5 8 3

4 - (3 - クロロ - 4 - (エチルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

実施例 1 1 と同様の手法により、フェニル N - (4 - (6 - カルバモイル - 7 - メトキシ - 4 - キノリル) オキシ - 2 - クロロフェニル) カルバメート (15.0mg, 0.324mmol) と 2M エチルアミン (テトラヒドロフラン溶液) から表記化合物 (92.0mg, 0.221mmol, 68%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm) : 1.08 (3H, t, J=7.2Hz), 3.14 (2H, m), 4.03 (3H, s), 6.53 (1H, d, J=5.2Hz), 6.99 (1H, t, J=5.6Hz), 7.23 (1H, d, J=2.8, 8.8Hz), 7.48 (1H, d, J=2.8Hz), 7.52 (1H, s), 7.73 (1H, s), 7.85 (1H, s), 8.07 (1H, s), 8.27 (1H, d, J=8.8Hz), 8.66 (1H, s), 8.67 (1H, d, J=5.2Hz).

実施例 5 8 4

4 - (3 - クロロ - 4 - (1 - プロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

実施例 1 1 と同様の手法により、フェニル N - (4 - (6 - カルバモイル -

7-メトキシ-4-キノリル) オキシ-2-クロロフェニル) カルバメート (150mg, 0.324mmol) とプロピルアミンから表記化合物 (111mg, 0.258mmol, 80%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm) : 0.91 (3H, t, J=7.4Hz), 1.47 (2H, m), 3.08 (2H, m), 4.03 (3H, s), 6.53 (1H, d, J=5.2Hz), 7.03 (1H, t, J=5.6Hz), 7.23 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.48 (1H, d, J=2.8Hz), 7.52 (1H, s), 7.74 (1H, s), 7.85 (1H, s), 8.09 (1H, s), 8.28 (1H, d, J=8.8Hz), 8.66 (1H, s), 8.67 (1H, d, J=5.2Hz).

実施例 5 8 5

4-(3-クロロ-4-(シアノメチルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

実施例 1 1 と同様の手法により、フェニル N-(4-(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ-2-クロロフェニル)カルバメート (150mg, 0.324mmol) と 2-アミノアセトニトリル ヒドロクロリドから表記化合物 (107mg, 0.251mmol, 77%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm) : 4.03 (3H, s), 4.22 (2H, t, J=6.0Hz), 6.56 (1H, d, J=5.2Hz), 7.28 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.50 (1H, t, J=6.0Hz), 7.53 (1H, s), 7.54 (1H, d, J=2.8Hz), 7.74 (1H, s), 7.86 (1H, s), 8.17 (1H, d, J=8.8Hz), 8.51 (1H, s), 8.66 (1H, s), 8.68 (1H, d, J=5.2Hz).

実施例 5 8 6

4-(3-クロロ-4-(2-シアノエチルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

実施例 1 1 と同様の手法により、フェニル N-(4-(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ-2-クロロフェニル)カルバメート (150mg, 0.324mmol) と 3-アミノプロピオニトリルから表記化合物 (109mg, 0.248mmol, 76%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm) : 2.72 (2H, t, J=6.4Hz), 3.41 (2H, m), 4.03 (3H, s), 6.54 (1H, d, J=5.2Hz), 7.25 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.37 (1H, t, J=6.0Hz), 7.50 (1H, d, J=2.8Hz), 7.52 (1H, s), 7.74 (1H, s), 7.8

6 (1H, s), 8.24 (1H, d, J=8.8Hz), 8.31 (1H, s), 8.66 (1H, s), 8.67 (1H, d, J=5.2Hz).

実施例 5 8 9

4 - (3 - クロロ - 4 - (c i s - 2 - フルオロ - シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

実施例 1 1 と同様の手法により、フェニル N - (4 - (6 - カルバモイル - 7 - メトキシ - 4 - キノリル) オキシ - 2 - クロロフェニル) カルバメート (150mg, 0.324mmol) と c i s - 2 - フルオロシクロプロピルアミン トシレート から表記化合物 (39.0mg, 0.088mmol, 27%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm) : 0.82 (1H, m), 1.11 (1H, m), 2.68 (1H, m), 4.04 (3H, s), 4.78 (1H, m), 6.54 (1H, d, J=5.2Hz), 7.25 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.32 (1H, d, J=3.6Hz), 7.50 (1H, d, J=2.8Hz), 7.52 (1H, s), 7.74 (1H, s), 7.86 (1H, s), 8.25 (1H, s), 8.29 (1H, d, J=8.8Hz), 8.66 (1H, s), 8.67 (1H, d, J=5.2Hz).

実施例 5 9 0

4 - (3 - クロロ - 4 - (アミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

実施例 1 1 と同様の手法により、フェニル N - (4 - (6 - カルバモイル - 7 - メトキシ - 4 - キノリル) オキシ - 2 - クロロフェニル) カルバメート (100mg, 0.22mmol) とアンモニア水 (2 m l) から表記化合物 (61.0mg, 79%) を淡赤色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm) : 4.01 (3H, s), 6.41 (2H, s), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 7.21 (1H, d, J=9.2Hz), 7.47 (1H, d, J=2.8Hz), 7.50 (1H, s), 7.73 (1H, s), 7.84 (1H, s), 8.15 (1H, s), 8.25 (1H, d, J=8.8Hz), 8.65 (1H, d, J=5.2Hz), 8.66 (1H, s).

実施例 5 9 1

N - (4 - (6, 7 - ジメトキシキノリン - 4 - イルオキシ) フェニル) - N' - チアゾール - 2 - イルウレア

4 - (6, 7 - ジメトキシキノリン - 4 - イルオキシ) フェニルカルバミン酸

フェニルエステル (208 mg, 0.500 mmol) 及び 2-アミノチアゾール (100 mg, 1.00 mmol) をジメチルスルホキシド (1 ml) 中、85°Cにて 1 時間加熱攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を 1 N-水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル: メタノール = 20 : 1) に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (150 mg, 0.355 mmol, 71 %) を無色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 4.02-4.05 (6H, m), 6.46 (1H, d, J = 5.2 Hz), 6.92 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.16 -7.22 (2H, m), 7.40 -7.44 (2H, m), 7.56 (1H, s), 7.61-7.67 (2H, m), 8.48 (1H, d, J = 5.2 Hz).

中間体は以下のように合成した。

製造例 591-1

4-(6, 7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニルカルバミン酸フェニルエステル

WO 97/17329 の方法により得られる 4-(6, 7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニルアミン (2.96 g, 10.0 mmol) 及びトリエチルアミン (1.21 g, 12.0 mmol) をジメチルホルムアミド (30 ml) 中に溶解させ、氷冷下フェニルクロロホルメイト (1.72 g, 11.0 mmol) を加えた後、室温にて 1 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル: ヘキサン = 3 : 1) に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (2.50 g, 6.00 mmol, 60 %) を無色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 4.05 (3H, s), 4.06 (3H, s), 6.46 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.12 (1H, br s), 7.16 -7.28 (5H, m), 7.38-7.44 (3H, m), 7.53-7.60 (3H, m), 8.49 (1H, d, J = 5.2 Hz).

実施例 5 9 2N-シクロプロピル-N'-(4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル)ウレア

4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニルカルバミン酸フェニルエステル (104 mg, 0.250 mmol) 及びシクロプロピルアミン (28.5 mg, 0.500 mmol) をジメチルスルホキシド (1 ml) 中、室温にて 2 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を 1 N-水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル: メタノール = 15 : 1) に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (76 mg, 0.200 mmol, 80 %) を無色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 0.70-0.75 (2H, m), 0.87-0.92 (2H, m), 2.60-2.66 (1H, m), 4.04-4.07 (6H, m), 4.93 (1H, s), 6.45 (1H, d, J = 5.2 Hz), 6.99 (1H, s), 7.12-7.18 (2H, m), 7.42 (1H, s), 7.50-7.56 (2H, m), 7.57 (1H, s), 8.48 (1H, d, J = 5.2 Hz).

実施例 5 9 3N-(4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル)-N'-チアゾール-2-イルウレア

4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニルカルバミン酸フェニルエステル (109 mg, 0.250 mmol) 及び 2-アミノチアゾール (50.0 mg, 0.500 mmol) をジメチルスルホキシド (1 ml) 中、85°C にて 2 時間加熱攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を 1 N-水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル: メタノール = 30 : 1) に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (95.0 mg,

0.216 mmol, 86 %) を無色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 4.05 (3H, s), 4.06 (3H, s), 6.52 (1H, d, J = 5.2 Hz), 6.92 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.96 -7.04 (2H, m), 7.36 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.40 (1H, s), 7.53 (1H, s), 8.30 -8.36 (1H, m), 8.47 (1H, d, J = 5.2 Hz).

中間体は以下のように合成した。

製造例 5 9 3 - 1

4 - (6 , 7 - ジメトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 2 - フルオロフェニルカルバミン酸フェニルエステル

特開平 11-158149 の方法により得られる 4 - (6 , 7 - ジメトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 2 - フルオロフェニルアミン (3.55 g, 9.17 mmol) 及びピリジン (3.63 g, 45.8 mmol) をジメチルホルムアミド (30 ml) 中に溶解させ、氷冷下フェニルクロロホルメイト (1.51 g, 9.64 mmol) を加えた後、室温にて 1 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液 ; 酢酸エチル : ヘキサン = 2 : 1) に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (2.30 g, 5.29 mmol, 58 %) を無色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 4.05 (3H, s), 4.06 (3H, s), 6.52 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.00 -7.05 (2H, m), 7.18 -7.30 (4H, m), 7.40 -7.46 (3H, m), 7.50 (1H, s), 8.21 (1H, br s), 8.53 (1H, d, J = 5.2 Hz).

実施例 5 9 4

N - シクロプロピル - N' - (4 - (6 , 7 - ジメトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 2 - フルオロフェニル) ウレア

4 - (6 , 7 - ジメトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 2 - フルオロフェニルカルバミン酸フェニルエステル (109 mg, 0.250 mmol) 及びシクロプロピルアミン (28.5 mg, 0.500 mmol) をジメチルスルホキシド (1 ml) 中、室温にて 2

時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を1 N-水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；酢酸エチル：メタノール = 50 : 1）に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物（73 mg, 0.183 mmol, 73 %）を無色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 0.71-0.76 (2H, m), 0.90-0.95 (2H, m), 2.60-2.66 (1H, m), 4.05 (3H, s), 4.06 (3H, s), 5.00 (1H, s), 6.50 (1H, d, J = 5.2 Hz), 6.95-7.02 (2H, m), 7.23 (1H, s), 7.43 (1H, s), 7.52 (1H, s), 8.25-8.32 (1H, m), 8.51 (1H, d, J = 5.2 Hz).

実施例 5 9 5

4-（3-クロロ-4-（シクロプロピルアミノカルボニル）アミノフェノキシ）-7-（2-エトキシエトキシ）-6-キノリンカルボキサミド

実施例 7 と同様の手法により、4-（3-クロロ-4-（シクロプロピルアミノカルボニル）アミノフェノキシ）-7-ヒドロキシ-6-キノリンカルボキサミド（206mg, 0.499mmol）と2-エトキシエチルブロミドから表記化合物（96.0mg, 0.198mmol, 39.7%）を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 1.16 (3H, t, J=7.2Hz), 2.56 (1H, m), 3.53 (2H, q, J=7.2Hz), 3.83 (2H, m), 4.40 (2H, m), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 7.18 (1H, d, J=2.8Hz), 7.24 (1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.49 (1H, d, J=2.8Hz), 7.56 (1H, s), 7.85 (1H, s), 7.87 (1H, s), 7.97 (1H, s), 8.26 (1H, d, J=9.2Hz), 8.66 (1H, d, J=5.2Hz), 8.78 (1H, s).

実施例 5 9 6

4-（3-クロロ-4-（シクロプロピルアミノカルボニル）アミノフェノキシ）-7-シクロプロピルメトキシ-6-キノリンカルボキサミド

実施例 7 と同様の手法により、4-（3-クロロ-4-（シクロプロピルアミノカルボニル）アミノフェノキシ）-7-ヒドロキシ-6-キノリンカルボキサミド（206mg, 0.499mmol）とブロモメチルシクロプロパンから表記化合物（61.4mg,

0.132mmol, 26.4%) を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm) : 0.41-0.47 (4H, m), 0.60-0.69 (4H, m), 1.39 (1H, m), 2.56 (1H, m), 4.14 (2H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 6.52 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 7.20 (1H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 7.25 (1H, dd, $J=2.8, 8.8\text{Hz}$), 7.49 -7.50 (2H, m), 7.83 (1H, s), 7.85 (1H, s), 7.98 (1H, s), 8.28 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.66 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 8.72 (1H, s).

実施例 5 9 7

4 - (3 - フルオロ - 4 - (メチルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

実施例 1 1 と同様の手法により、フェニル N - (4 - (6 - カルバモイル - 7 - メトキシ - 4 - キノリル) オキシ - 2 - フルオロフェニル) カルバメート (73mg) とメチルアミン (2 M テトラヒドロフラン溶液) から表記化合物 (37mg) を黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm) : 2.65 (3H, d, $J=4.4\text{Hz}$), 4.01 (3H, s), 6.45-6.46 (1H, m), 6.51-6.52 (1H, m), 7.04-7.06 (1H, m), 7.28-7.31 (1H, m), 7.50 (1H, s), 7.72 (1H, s), 7.84 (1H, s), 8.17 -8.22 (1H, m), 8.40 (1H, s), 8.64-8.65 (2H, m).

実施例 5 9 8

4 - (3 - フルオロ - 4 - (エチルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

実施例 1 1 と同様の手法により、フェニル N - (4 - (6 - カルバモイル - 7 - メトキシ - 4 - キノリル) オキシ - 2 - フルオロフェニル) カルバメート (69mg) とエチルアミン (2 M テトラヒドロフラン溶液) から表記化合物 (38mg) を黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm) : 1.05 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.11 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 4.01 (3H, s), 6.50-6.52 (1H, m), 6.57-6.58 (1H, m), 7.04-7.06 (1H, m), 7.28-7.32 (1H, m), 7.50 (1H, s), 7.73 (1H, s), 7.84 (1H, s), 8.19 -8.24 (1H, m), 8.33 (1H, s), 8.64 -8.65 (2H, m).

実施例 5 9 9

tert-ブチル 4-((((4-(3-クロロ-4-((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリル)カルボニル)アミノ)メチル)-1-ピペリジンカルボキシレート

4-(3-クロロ-4-((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシリック アシド) (171mg, 0.40mmol) をジメチルホルムアミド(4ml)に窒素雰囲気下に溶解させ、tert-ブチル 4-アミノメチル-1-ピペリジンカルボキシレート (171mg, 0.80mmol), トリエチルアミン(0.2ml), 1H-1,2,3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ) (トリ (ジメチルアミノ)) フォスフォニウム ヘキサフルオロフォスフェート (265mg, 0.60mmol) を順次室温にて加えた後、一晚攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶をろ取、通風乾燥することにより、表記化合物 (249mg, 定量的) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.41 (2H, m), 0.65 (2H, m), 1.05 (2H, m), 1.22 (1H, m), 1.37 (9H, s), 1.66 (2H, m), 2.56 (1H, m), 2.67 (2H, m), 3.20 (2H, m), 3.93 (2H, m), 3.99 (3H, s), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 7.17 -7.24 (2H, m), 7.46 (1H, d, J=2.8Hz), 7.49 (1H, s), 7.97 (1H, s), 8.26 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 8.39 (1H, m), 8.46 (1H, s), 8.64 (1H, d, J=5.2Hz).

実施例 600

N6-(1-メチル-4-ピペリジルメチル)-4-(3-クロロ-4-((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

tert-ブチル 4-((((4-(3-クロロ-4-((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリル)カルボニル)アミノ)メチル)-1-ピペリジンカルボキシレート (249mg, 0.40mmol) にトリフルオロ酢酸 (1ml) を室温にて加え、2時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注いで中和し、酢酸エチルで3回抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去後、残査をテトラヒドロフラン (5ml) -メ

タノール(5ml)に溶解させ、37%ホルムアルデヒド水溶液(0.5ml)、酢酸(0.05ml)、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(50mg, 0.8mmol)を室温にて順次加えて1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去後、酢酸エチルから結晶化させ、ろ取、通風乾燥して表記化合物(125.6mg, 0.233mmol, 58.4%)を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 1.18 (2H, m), 1.49 (1H, m), 1.64 (2H, m), 1.78 (2H, m), 2.11 (3H, s), 2.56 (1H, m), 2.73 (2H, m), 3.18 (2H, m), 3.99 (3H, s), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 7.18 (1H, d, J=2.4Hz), 7.22 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.46 (1H, d, J=2.4Hz), 7.49 (1H, s), 7.97 (1H, s), 8.26 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 8.35 (1H, m), 8.47 (1H, s), 8.64 (1H, d, J=5.2Hz).

実施例 601

tert-ブチル 4-(((4-(3-クロロ-4-((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-6-(メチルアミノカルボニル)-7-キノリル)オキシ)メチル)-1-ピペリジンカルボキシレート

実施例7と同様の手法により、N6-メチル-4-(3-クロロ-4-((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-ヒドロキシ-6-キノリンカルボキサミド(225.5mg, 0.528mmol)と tert-ブチル 4-(ブROMOMETHYL)-1-PIPERIDINECARBOXYLATE から表記化合物(188.4mg, 0.302mmol, 57.1%)を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.41 (2H, m), 0.65 (2H, m), 1.13-1.26 (3H, m), 1.39 (9H, s), 1.75 (2H, m), 2.06 (1H, m), 2.56 (1H, m), 2.75 (1H, m), 2.81 (3H, d, J=4.8Hz), 3.99 (2H, m), 4.10 (2H, m), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 7.18 (1H, d, J=2.8Hz), 7.21 (1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.45 (1H, d, J=2.8Hz), 7.48 (1H, s), 7.96 (1H, s), 8.18 (1H, d, J=4.8Hz), 8.25 (1H, d, J=9.2Hz), 8.43 (1H, s), 8.64 (1H, d, J=5.2Hz).

実施例 602

tert-ブチル 4-(((4-(3-クロロ-4-((シクロプロピルアミノ)

カルボニル) アミノ) フェノキシ) —6— (エチルアミノカルボニル) —7—キノリル) オキシ) メチル) —1—ピペリジンカルボキシレート

実施例 7 と同様の手法により、N 6—エチル—4—(3—クロロ—4—(((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) —7—ヒドロキシ—6—キノリンカルボキサミド) (170.5mg, 0.387mmol) と tert—ブチル 4—(ブロモメチル) —1—ピペリジンカルボキシレートから表記化合物 (155.4mg, 0.244mmol, 63.0%) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm) : 0.41 (2H, m), 0.65 (2H, m), 1.10 -1.16 (4H, m), 1.27 (2H, m), 1.39 (9H, s), 1.76 (2H, m), 2.05 (1H, m), 2.56 (1H, m), 2.75 (1H, m), 3.20 -3.40 (2H, m), 4.01 (2H, m), 4.11 (2H, m), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 7.17-7.23 (2H, m), 7.45 (1H, d, J=2.8Hz), 7.48 (1H, s), 7.96 (1H, s), 8.20-8.27 (2H, m), 8.44 (1H, s), 8.64 (1H, d, J=5.2Hz).

実施例 6 0 3

N 6—メチル—4—(3—クロロ—4—(((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) —7—((1—メチル—4—ピペリジル) メトキシ) —6—キノリンカルボキサミド

tert—ブチル 4—(((4—(3—クロロ—4—((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) —6—(メチルアミノカルボニル) —7—キノリル) オキシ) メチル) —1—ピペリジンカルボキシレート (179.0mg, 0.287mmol) にトリフルオロ酢酸 (1ml) を室温にて加え、2時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注いで中和し、酢酸エチル—テトラヒドロフラン (1:1) で5回抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去後、残渣をテトラヒドロフラン (5ml) —メタノール (5ml) に溶解させ、37%ホルムアルデヒド水溶液 (0.3ml)、酢酸 (0.05ml)、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (36mg, 0.57mmol) を室温にて順次加えて1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去後、酢酸エチルから結晶化させ、ろ取、通風乾燥して表記化合物 (101.0mg, 0.188mmol, 65.4%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 0.41 (2H, m), 0.65 (2H, m), 1.34 (2H, m), 1.72-1.89 (5H, m), 2.14 (3H, s), 2.56 (1H, m), 2.78 (2H, m), 2.82 (3H, d, $J=4.4\text{Hz}$), 4.08 (2H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 6.51 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 7.19 -7.23 (2H, m), 7.45 (1H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 7.48 (1H, s), 7.97 (1H, s), 8.20 (1H, d, $J=4.4\text{Hz}$), 8.25 (1H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 8.45 (1H, s), 8.63 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$).

実施例 604

N 6-エチル-4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-((1-メチル-4-ピペリジル)メトキシ)-6-キノリンカルボキサミド

tert-ブチル 4-(((4-(3-クロロ-4-((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-6-(エチルアミノカルボニル)-7-キノリル)オキシ)メチル)-1-ピペリジンカルボキシレート (147.2mg, 0.231mmol) から実施例 603 と同様な手法により、表記化合物 (82.6mg, 0.150mmol, 64.8%) を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 1.14 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.36 (2H, m), 1.75 -1.89 (5H, m), 2.15 (3H, s), 2.56 (1H, m), 2.79 (2H, m), 3.20-3.40 (2H, m), 4.08 (2H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 6.51 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 7.20-7.23 (2H, m), 7.46 (1H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 7.48 (1H, s), 7.98 (1H, s), 8.22-8.27 (2H, m), 8.47 (1H, s), 8.64 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$).

実施例 605

1-[4-(7-ベンジルオキシ-6-シアノキノリン-4-イロキシ)-2-クロロフェニル]-3-エチルウレア

製造例 17 と同様の操作により 4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)-7-ベンジルオキシキノリン-6-カルボニトリル (1.78 g) とクロル炭酸フェニルからカルバメイト (1.51 g) を固体として得た。次に、実施例 11 と同様にしてカルバメイト (1.5 g) をジメチルスルフォキシド中、室温でエチルアミンで処理して表記化合物 (1.4 g) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 1.06 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 3.08 -3.16 (2H, m), 5.45 (2H, s), 6.58 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 6.99 (1H, t, $J=5.2\text{Hz}$), 7.23 (1H, dd,

J=2.8Hz, J=9.2Hz), 7.36 (1H, t, J=7.2Hz), 7.44 (2H, t, J=7.2Hz), 7.48 (1H, d, J=2.8Hz), 7.54 (2H, d, J=7.2Hz), 7.70 (1H, s), 8.06 (1H, s), 8.26 (1H, d, J=8.8Hz), 8.72 (1H, d, J=5.2Hz), 8.76 (1H, s).

実施例 6 0 6

1 - (2 - クロロ - 4 - (6 - シアノ - (2 R) - 7 - オキシラニルメトキシキノリン - 4 - イロキシ) - フェニル) - 3 - エチルウレア

製造例 2 1 と同様にして 1 - (4 - (7 - ベンジルオロキシ - 6 - シアノキノリン - 4 - イロキシ) - 2 - クロロ - フェニル) - 3 - エチルウレア (1 g) をトリフルオロ酢酸とチオアニソールで処理して脱保護し、得られたヒドロキシ体 (0.48 g) を実施例 5 4 3 と同様に処理して表記化合物 (0.31 g) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm): 1.06 (3H, t, J=7.2Hz), 2.81 (1H, dd, J=2.8Hz, J=5.2Hz), 2.91 (1H, t, J=4.8Hz), 3.80 - 3.16 (2H, m), 3.44 - 3.48 (1H, m), 4.17 (1H, dd, J=6.4Hz, J=11.6Hz), 4.71 (1H, dd, J=2Hz, J=11.6Hz), 6.59 (1H, d, J=5.2Hz), 6.99 (1H, t, J=5.2Hz), 7.24 (1H, dd, J=2.8Hz, J=9.2Hz), 7.49 (1H, d, J=2.8Hz), 7.64 (1H, s), 8.07 (1H, s), 8.27 (1H, d, J=9.2Hz), 8.73 (1H, d, J=5.2Hz), 8.76 (1H, s).

実施例 6 0 7

1 - (2 - クロロ - 4 - (6 - シアノ - 7 - ((2 R) - 2 - ヒドロキシ - 3 - ピロリジン - 1 - イルプロポキシ) キノリン - 4 - イロキシ) フェニル) - 3 - エチルウレア

実施例 5 4 4 と同様にして 1 - (2 - クロロ - 4 - (6 - シアノ - (2 R) - 7 - オキシラニルメトキシキノリン - 4 - イロキシ) - フェニル) - 3 - エチルウレア (110 mg) とピロリジンから表記化合物 (38 mg) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm): 1.07 (3H, t, J=7.2Hz), 1.62 - 1.72 (4H, m), 2.44 - 2.56 (5H, m), 2.67 - 2.73 (1H, m), 3.08 - 3.16 (2H, m), 3.97 - 4.04 (1H, m), 4.17 - 4.23 (1H, m), 4.25 - 4.32 (1H, m), 5.02 (1H, d, J=4.4Hz), 6.57 (1H, d, J=5.2Hz), 6.97 - 7.03 (1H, m), 7.23 (1H, dd, J=2.4Hz, J=9.2Hz), 7.49 (1H, d,

J=2.4Hz), 7.61 (1H, s), 8.07 (1H, s), 8.27 (1H, d, J=9.2Hz), 8.72 (1H, d, J=5.2Hz), 8.73 (1H, s).

実施例 608

1-(2-クロロ-4-(6-シアノ-7-((2R)-3-ジエチルアミノ-2-ヒドロキシプロポキシ)キノリン-4-イロキシ)フェニル)-3-エチルウレア

実施例 544 と同様にして 1-(2-クロロ-4-(6-シアノ-(2R)-7-オキシラニルメトキシキノリン-4-イロキシ)フェニル)-3-エチルウレア (100 mg) とジエチルアミンから表記化合物 (12 mg) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.96 (6H, t, J=7.2Hz), 1.06 (3H, t, J=7.2Hz), 2.42-2.57 (5H, m), 2.64 (1H, dd, J=7.6Hz, J=13.2Hz), 3.08-3.16 (2H, m), 3.91-4.00 (1H, m), 4.21 (1H, dd, J=5.2Hz, J=10Hz), 4.30 (1H, dd, J=3.6Hz, J=10Hz), 4.88-4.93 (1H, m), 6.57 (1H, d, J=5.2Hz), 6.99 (1H, t, J=4.8Hz), 7.23 (1H, dd, J=2.8Hz, J=9.2Hz), 7.49 (1H, d, J=2.8Hz), 7.61 (1H, s), 8.06 (1H, s), 8.26 (1H, d, J=9.2Hz), 8.72 (1H, d, J=5.2Hz), 8.73 (1H, s).

実施例 609

1-(2-クロロ-4-(6-シアノ-7-((2R)-2-ヒドロキシ-3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)キノリン-4-イロキシ)フェニル)-3-エチルウレア

実施例 544 と同様にして 1-(2-クロロ-4-(6-シアノ-(2R)-7-オキシラニルメトキシキノリン-4-イロキシ)フェニル)-3-エチルウレア (100 mg) とピペリジンから表記化合物 (46 mg) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.06 (3H, t, J=7.2Hz), 1.32-1.39 (2H, m), 1.44-1.53 (4H, m), 2.34-2.51 (6H, m), 3.08-3.16 (2H, m), 3.99-4.07 (1H, m), 4.19 (1H, dd, J=5.6Hz, J=10.4Hz), 4.30 (1H, dd, J=3.2Hz, J=10.4Hz), 4.93 (1H, d, J=4.4Hz), 6.57 (1H, d, J=5.2Hz), 6.99 (1H, t, J=5.2Hz), 7.23 (1H, dd, J=2.8Hz, J=9.2Hz), 7.48 (1H, d, J=2.8Hz), 7.62 (1H, s), 8.06 (1H, s), 8.27 (1H, d, J=9.2Hz), 8.72 (1H, d, J=5.2Hz), 8.72 (1H, s).

実施例 6 1 0

1 - (2 - クロロ - 4 - (6 - (4 - (ピペリジン - 4 - イルメトキシ) フェニル) - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ} フェニル) - 3 - シクロプロピルウレア

4 - (4 - (4 - (3 - クロロ - 4 - (3 - シクロプロピルウレイド) フェノキシ) - 7 - (2 - トリメチルシラニルエトキシメチル) - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシメチル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル 37 mg をトリフルオロ酢酸 1 ml に溶かし、室温で 2 時間攪拌した。反応系を減圧濃縮した後、飽和重曹水を加えて、アルカリ性にして、酢酸エチルにて分液抽出した。有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥、濃縮乾固して表題化合物 25 mg を得た。

MS Spectrum(ESI):533(M+1),

実施例 6 1 1

1 - (2 - クロロ - 4 - {6 - (4 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イルメトキシ) フェニル) - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ} フェニル) - 3 - シクロプロピルウレア

1 - (2 - クロロ - 4 - {6 - [4 - (ピペリジン - 4 - イルメトキシ) フェニル] - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ} - 2 - フェニル) - 3 - シクロプロピルウレア 24 mg にメタノール 2 ml、塩化メチレン 2 ml、37%ホルムアルデヒド水溶液 0.05 ml、酢酸 4.4 μl を加え攪拌下にトリアセトキシボロヒドリド 30 mg を加え、室温で 40 分間攪拌した。水を加え、酢酸エチル - テトラヒドロフラン 5 : 1 混合溶媒で抽出後、濃縮、NH シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、12 mg の表題化合物を得た。

MS Spectrum(ESI):547(M+1),

実施例 6 1 2

4 - {4 - [4 - [3 - クロロ - 4 - (3 - シクロプロピルウレイド) フェノキシ] - 7 - (2 - トリメチルシラニルエトキシメチル) - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] フェノキシメチル} ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

1 - {2-クロロ-4-[6-(4-ヒドロキシフェニル)-7-(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ]-2-フェニル}-3-シクロプロピルウレア 60 mg に 4-ブromoメチルピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル 38 mg と炭酸カリウム 59 mg、ジメチルホルムアミド 1 ml を加え、70-75℃で6時間攪拌した。その後室温に戻して水を加え、酢酸エチルにて分液抽出した。有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥、濃縮乾固して表題化合物 63 mg を得た。

MS Spectrum(ESI):786(M+23),

実施例 6 1 3

4-(2,3-ジメチル-4-(メチルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

実施例 1 1 と同様の手法により、フェニル N-(4-(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ-2,3-ジメチルフェニル)カルバメート (56mg) とメチルアミン (2 M テトラヒドロフラン溶液) から表記化合物 (30mg) を無色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm) : 2.01 (3H, s), 2.14 (3H, s), 2.64 (3H, d, J=3.2Hz), 4.01 (3H, s), 6.24 (1H, d, J=5.2Hz), 6.28 (1H, d, J=4.4Hz), 6.97 (1H, d, J=8.8Hz), 7.49 (1H, s), 7.60 (1H, d, J=8.4Hz), 7.73-7.85 (3H, m), 8.59 (1H, d, J=4.8Hz), 8.71 (1H, s).

実施例 6 1 4

4-(2,3-ジメチル-4-(エチルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

実施例 1 1 と同様の手法により、フェニル N-(4-(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ-2,3-ジメチルフェニル)カルバメート (55mg) とエチルアミン (2 M テトラヒドロフラン溶液) から表記化合物 (33mg) を無色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm) : 1.54 (3H, t, J=7Hz), 2.01 (3H, s), 2.14 (3H, s), 3.07-3.12 (2H, m), 4.01 (3H, s), 6.24 (1H, d, J=4.8Hz), 6.41 (1H, m), 6.97 (1H, d, J=8.4Hz), 7.49 (1H, s), 7.64 (1H, d, J=8.8Hz), 7.73 (2H,

brs), 7.85 (1H, s), 8.59 (1H, d, J=5.2Hz), 8.71 (1H, s).

実施例 6 1 5

4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-((2R)-2-ヒドロキシ-3-(1-ピロリジノ)プロポキシ)-6-キノリンカルボキサミド

4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-ヒドロキシ-6-キノリンカルボキサミド(372.0mg, 0.90mmol) に対し、(2R)オキシラン-2-イルメチル 4-メチル-1-ベンゼンスルフォネート (308mg, 1.35mmol)、炭酸カリウム (149mg, 1.08mmol)、ジメチルホルムアミド(9ml)を加え、60℃にて7時間撹拌した。反応液を室温まで放冷した後、ピロリジン(1ml)を添加し、さらに一晩撹拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; 酢酸エチル:メタノール=95:5)に付し、目的物を含むフラクションを濃縮後、酢酸エチルから結晶を析出させてろ取、通風乾燥することにより、表記化合物(133.3mg, 0.247mmol, 27.4%)を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 1.67 (4H, m), 2.45-2.59 (6H, m), 2.69 (1H, m), 4.05 (1H, m), 4.19 (1H, dd, J=6.0, 10.0Hz), 4.32 (1H, dd, J=3.6, 10.0Hz), 5.19 (1H, d, J=4.8Hz), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 7.18 (1H, d, J=2.8Hz), 7.24 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.49 (1H, d, J=2.8Hz), 7.53 (1H, s), 7.82 (1H, s), 7.97 (1H, s), 7.99 (1H, s), 8.26 (1H, d, J=8.8Hz), 8.66 (1H, d, J=5.2Hz), 8.80 (1H, s).

実施例 6 1 6

N-{[4-(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ]-2-メチルフェニル}-N'-(4-フルオロフェニル)-N-メチルウレア

6-カルバモイル-4-クロロ-7-メトキシキノリン(100mg, 0.2982mmol), N-(4-フルオロフェニル)-N'-(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)-N-メチルウレア(100mg, 0.2917mmol), ジイソプロピルエチルアミン(0.1ml, 0.4375mmol)をN-メチ

ルピロリドン (0.1 ml) に溶解し、150°Cで3時間加熱攪拌した。室温まで冷却後、反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン・酢酸エチル・エタノール)、ついでNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン・酢酸エチル・エタノール) で精製し、得られたアモルファスにジエチルエーテルを加えて懸濁させ、これをヘキサンで希釈、沈殿を濾取し、ジエチルエーテル：ヘキサン=1：1で洗浄、吸引乾燥後、淡黄色結晶として標題化合物 (11 mg, 0.023 mmol, 7.95%) を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 2.21(3H, s), 3.16(3H, s), 4.02(3H, s), 6.71(1H, d, J = 5.2 Hz), 7.05(2H, t, J = 8.8 Hz), 7.18(1H, dd, J = 2.8 Hz, 8.4 Hz), 7.28(1H, d, J = 2.8 Hz), 7.39-7.44(3H, m), 7.51(1H, s), 7.72(1H, brs), 7.84(1H, brs), 7.89(1H, brs), 8.66(1H, s), 8.70(1H, d, J = 5.2 Hz).

出発原料は以下のように合成した。

製造例 616-1

4-ベンジルオキシ-2-メチルアニリン

4-アミノ-3-クレゾール (10 g, 81.20 mmol) をジメチルスルホキシド (80 ml) に溶解し、水素化ナトリウム (3.25 g, 81.20 mmol, 60% in oil) を加え、窒素雰囲気下室温で15分間攪拌した。ここにベンジルブロマイド (4.83 ml, 40.60 mmol) を加え、窒素雰囲気下室温で終夜攪拌した。反応溶液に水を加え、ジエチルエーテル・テトラヒドロフランで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残さをシリカゲルに吸着させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン・酢酸エチル・エタノール)、ついでNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン・酢酸エチル) で精製し、紫色油状物として標題化合物 (6.55 g, 30.72 mmol, 75.64%) を得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 2.16(3H, s), 3.36(2H, brs), 4.99(2H, s), 6.61(1H, d, J = 8.4 Hz), 6.69(1H, dd, J = 2.8 Hz, 8.4 Hz), 6.75(1H, d, J = 2.8 Hz), 7.30(1H, t, J = 6.8 Hz), 7.37(2H, t, J = 6.8 Hz), 7.42(2H, d, J = 6.8 Hz).

製造例 6 1 6 - 2N-メチル-4-ベンジルオキシ-2-メチルアニリン

4-ベンジルオキシ-2-メチルアニリン (6.55 g, 30.72 mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド (10 ml), メタノール (60 ml) に溶解し、1H-ベンゾトリアゾール-1-メタノール (4.58 g, 30.72 mmol) を加え、室温で 0.5 時間攪拌した。ここに N, N-ジメチルホルムアミド (20 ml) を加えて、析出していた結晶を完全に溶解し、室温で水素化ホウ素ナトリウム (2.32 g, 61.44 mmol) を少量ずつ加え (内温上昇)、そのまま 0.5 時間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去後した。残さをシリカゲルに吸着させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン・酢酸エチル) で精製し、褐色油状物として標題化合物 (4.364 g, 19.20 mmol, 62.49%) を得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 2.13(3H, s), 2.86(3H, s), 4.99(2H, s), 6.24(1H, d, J = 9.6 Hz), 6.79-6.81(2H, m), 7.30(1H, t, J = 6.8 Hz), 7.37(2H, t, J = 6.8 Hz), 7.43(2H, d, J = 6.8 Hz).

製造例 6 1 6 - 3N-(4-フルオロフェニル)-N'-(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)-N'-メチルウレア

N-メチル-4-ベンジルオキシ-2-メチルアニリン (2.64 g, 11.61 mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド (20 ml) に溶解し、水素化ナトリウム (1.16 g, 29.00 mmol, 60% in oil) を加え、窒素雰囲気下 85℃ で 45 分間攪拌した。ここにフェニル N-(4-フルオロフェニル) カルバメート (3.50 g, 12.76 mmol) を加え、さらに窒素雰囲気下 85℃ で 1 時間攪拌した。室温まで冷却後、反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残さを NH シリカゲルに吸着させ、NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン・酢酸エチル・エタノール) で粗精製し、黄色油状物として N'-(4-ベンジルオキシ-2-メチルフェニル)-N-(4-フルオロフェ

ニル) - N'-メチルウレア (2.66 g) を得た。これをメタノール (50 ml) に溶解し、10%パラジウム炭素 (0.2 g) を加え、水素雰囲気下室温で2時間攪拌した。触媒を濾去、エタノールで洗浄後、溶媒を減圧留去した。析出した結晶をエタノールに懸濁、ジエチルエーテル、ヘキサンで希釈後、結晶を濾取、ヘキサン洗浄、吸引乾燥し、褐色結晶として標題化合物 (0.83 g, 3.0258 mmol, 41.86%) を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 2.07(3H, s), 3.04(3H, s), 6.63(1H, d, J = 8.0 Hz), 6.67(1H, s), 6.97-7.03(3H, m), 7.34-7.39(2H, m), 7.54(1H, brs), 9.46(1H, s).

実施例 6 1 7

N - {[4 - (7-ベンジルオキシ-6-シアノ-4-キノリル) オキシ] - 2-メチルフェニル} - N' - (4-フルオロフェニル) - N-メチルウレア

6-シアノ-4-クロロ-7-メトキシキノリン (90 mg, 0.3038 mmol), N-(4-フルオロフェニル) - N'-(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル) - N-メチルウレア (100 mg, 0.3646 mmol) をジメチルスルホキシド (3 ml) に溶解し、水素化ナトリウム (15 mg, 0.3646 mmol) を加え、85℃で1時間加熱攪拌した。室温まで冷却後、反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残さをNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、得られた結晶をジエチルエーテルに懸濁させ、濾取し、ジエチルエーテルで洗浄、吸引乾燥後、ピンク色結晶として標題化合物 (80 mg, 0.1502 mmol, 49.44%) を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 2.21(3H, s), 3.16(3H, s), 5.46(2H, s), 6.76(1H, d, J = 5.4 Hz), 7.05(2H, t, J = 8.8 Hz), 7.20(1H, dd, J = 2.4 Hz, 8.4 Hz), 7.29(1H, d, J = 2.4 Hz), 7.34-7.46(6H, m), 7.54(2H, d, J = 6.8 Hz), 7.72(1H, s), 7.91(1H, brs), 8.75(1H, s), 8.77(1H, d, J = 5.4 Hz).

実施例 6 1 8

N - {[4 - (6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル) オキシ] - 2-フルオロフェニル} - N' - (4-フルオロフェニル) - N-メチルウレア

6-カルバモイル-4-クロロ-7-メトキシキノリン (41 mg, 0.1744 mmol), N-(2-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)-N-メチルウレア (57 mg, 0.2048 mmol) をジメチルスルホキシド (1.0 ml) に溶解し、水素化ナトリウム (8.4 mg, 0.2093 mmol) を加え、85℃で0.5時間加熱攪拌した。反応溶液を室温まで冷却し、反応溶液に水を加え、析出した結晶を濾取した。この結晶を更にアセトン：ジエチルエーテル＝1：2に懸濁させた後、再び結晶を濾取、ジエチルエーテル洗浄、吸引乾燥後、黄色結晶として標題化合物 (46 mg, 0.0961 mmol, 55.13%) を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.44(3H, s), 4.01(3H, s), 6.44(1H, d, J = 5.4 Hz), 6.99(1H, brs), 7.10(1H, dd, J = 2.4 Hz, 8.4 Hz), 7.34(2H, t, J = 8.8 Hz), 7.38(1H, d, J = 8.4 Hz), 7.47(1H, s), 7.59(2H, dd, J = 5.0 Hz, 8.8 Hz), 7.69(1H, brs), 7.81(1H, brs), 8.59(1H, d, J = 5.4 Hz), 8.69(1H, s).

出発原料は以下のように合成した。

製造例 618-1

4-ベンジルオキシ-2-フルオロニトロベンゼン

3-フルオロ-4-ニトロフェノール (10 g, 63.65 mmol) を N,N-ジメチルホルムアミド (120 ml) に溶解し、水素化ナトリウム (2.68 g, 67.00 mmol, 60% in oil) を加え、窒素雰囲気下室温で15分間攪拌した。ここにベンジルブロマイド (7.6 ml, 63.65 mmol) を加え、窒素雰囲気下室温で終夜攪拌した。反応溶液に水を加え、析出した結晶を濾取、水で洗浄、吸引乾燥後、淡黄色結晶として標題化合物の粗結晶 (16.06 g, quant.) を得た。更に精製することなく、次の反応に用いた。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 5.25(2H, s), 7.04(1H, dd, J = 1.6 Hz, 9.2 Hz), 7.27(1H, dd, J = 2.8 Hz, 14.0 Hz), 7.32-7.42(3H, m), 7.46(2H, d, J = 6.8 Hz), 8.15(1H, t, J = 9.2 Hz).

製造例 618-2

4-ベンジルオキシ-2-フルオロアニリン

4-ベンジルオキシ-2-フルオロニトロベンゼン粗結晶 (16.06 g, 6

3. 65 mmol) をエタノール (1000 ml), 水 (200 ml) に溶解し、電解鉄粉 (14.0 g, 254.60 mmol), 塩化アンモニウム (27.2 g, 509.20 mmol) を加え、4.5 時間加熱還流した。反応溶液を室温近くまで冷却し、不溶物を濾去、エタノールで洗浄後、濾液の溶媒を減圧留去した。残さを酢酸エチルに溶解し、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残さをシリカゲルに吸着させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィーグラフィー (ヘキサン・酢酸エチル系) で精製し、褐色油状物として標題化合物 (11.25 g, 51.78 mmol, 81.35%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 3.44(2H, brs), 4.98(2H, s), 6.10(1H, dd, $J = 2.8 \text{ Hz}$, 8.8 Hz), 6.68-6.74(2H, m), 7.30-7.43(5H, m).

製造例 618-3

N- {1- (1H-ベンゾトリアゾリル) メチル} -4-ベンジルオキシ-2-フルオロアニリン

4-ベンジルオキシ-2-フルオロアニリン (11.25 g, 51.78 mmol) をメタノール (300 ml) に溶解し、1H-ベンゾトリアゾール-1-メタノール (8.11 g, 54.37 mmol) を加えて室温で10時間攪拌した。析出している結晶を濾取し、結晶をエタノールで洗浄、吸引乾燥することにより、無色結晶として標題化合物 (12.01 g, 34.47 mmol, 66.57%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 4.92(2H, s), 6.07(2H, d, $J = 6.8 \text{ Hz}$), 6.64(1H, dd, $J = 2.8 \text{ Hz}$, 9.2 Hz), 6.78(1H, dd, $J = 2.8 \text{ Hz}$, 9.2 Hz), 6.82(1H, m), 6.99(1H, t, $J = 9.2 \text{ Hz}$), 7.24-7.38(6H, m), 7.53(1H, t, $J = 8.4 \text{ Hz}$), 7.99(1H, d, $J = 8.4 \text{ Hz}$), 8.10(1H, d, $J = 8.4 \text{ Hz}$).

製造例 618-4

N-メチル-4-ベンジルオキシ-2-フルオロアニリン

N- {1- (1H-ベンゾトリアゾリル) メチル} -4-ベンジルオキシ-2-フルオロアニリン (14.13 g, 40.56 mmol) をN, N-ジメチルホルムアミド (200 ml), メタノール (150 ml), エタノール (50 ml) に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム (3.06 g, 81.12 mmol) を加え、

室温で2.5時間攪拌した。更に水素化ホウ素ナトリウム(0.78g, 20.28mmol)を加え、室温で13.5時間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチル・テトラヒドロフランで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残さをシリカゲルに吸着させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン・酢酸エチル系)で精製し、淡黄色結晶として標題化合物(5.98g, 26.31mmol, 64.87%)を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 2.64(3H, d, J = 4.8 Hz), 4.97(2H, s), 5.02(1H, d, J = 4.8 Hz), 6.55(1H, t, J = 9.2 Hz), 6.68(1H, d, J = 9.2 Hz), 6.79(1H, J = 13.2 Hz), 7.25 -7.50(5H, m).

製造例 618-5

N-(4-ベンジルオキシ-2-フルオロフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)-N-メチルウレア

N-メチル-4-ベンジルオキシ-2-フルオロアニリン(250mg, 1.0805mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(5.0ml)に溶解し、水素化ナトリウム(65mg, 1.6207mmol, 60% in oil)を加え、窒素雰囲気下95℃で45分間攪拌した。ここに4-フルオロフェニルイソシアネート(0.14ml, 1.1836mmol)を加え、窒素雰囲気下85℃で0.75時間攪拌した。さらに4-フルオロフェニルイソシアネート(0.14ml, 0.5094mmol)を加え、窒素雰囲気下85℃で0.5時間攪拌した。室温まで冷却後、反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残さをNHシリカゲルに吸着させ、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン・酢酸エチル系)で精製し、淡黄色油状物として標題化合物(0.105g, 0.2881mmol, 21.67%)を得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 2.16(3H, s), 3.44(3H, s), 5.01(2H, s), 6.90(1H, d, J = 2.0 Hz), 6.78(1H, dd, J = 2.0 Hz, 8.4 Hz), 6.91(1H, d, J = 8.4 Hz), 7.19(2H, t, J = 8.4 Hz), 7.30 -7.46(5H, m).

製造例 618-6

N-(2-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)-N-メチルウレア

ル) -N-メチルウレア

N-(4-ベンジルオキシ-2-フルオロフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)-N-メチルウレア (105 mg, 0.2881 mmol) をメタノール (10 ml) に溶解し、10%パラジウム炭素 (20 mg) を加え、水素雰囲気下室温で0.75時間攪拌した。触媒を濾去、エタノールで洗浄後、濾液の溶媒を減圧留去した。析出した結晶をジエチルエーテルに懸濁後、結晶を濾取、ジエチルエーテル洗浄、吸引乾燥し、無色結晶として標題化合物 (57 mg, 0.2048 mmol, 71.10%) を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 2.07(3H, s), 6.41(1H, d, J = 1.6 Hz), 6.54(1H, dd, J = 1.6 Hz, 8.4 Hz), 7.00(1H, d, J = 8.4 Hz), 7.38(2H, t, J = 8.8 Hz), 7.53(2H, dd, J = 4.8 Hz, 8.8 Hz).

実施例 619N-シクロプロピル-N'-{[4-(6-(メトキシ)カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ]-2-フルオロフェニル}ウレア

N-{[4-(6-カルボキシル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ]-2-フルオロフェニル}-N'-シクロプロピルウレア (40 mg, 0.0972 mmol), 塩酸 O-メチルヒドロキシルアミン (16 mg, 0.1945 mmol) を用いて実施例 412 と同様の反応を行った。反応終了後、反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた結晶をアセトンに懸濁、ジエチルエーテルで希釈、結晶濾取、ジエチルエーテル洗浄、吸引乾燥後、淡黄色結晶として標題化合物 (20 mg, 0.0454 mmol, 46.71%) を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.41(2H, m), 0.66(2H, m), 2.56(1H, m), 3.75(3H, s), 3.99(3H, s), 6.54(1H, d, J = 5.0 Hz), 6.82(1H, s), 7.08(1H, d, J = 8.4 Hz), 7.32(1H, d, J = 8.4 Hz), 7.50(1H, s), 8.19-8.24(2H, m), 8.43(1H, s), 8.67(1H, d, J = 5.0 Hz), 11.46(1H, s).

実施例 620N-シクロプロピル-N'-{[4-(6-(2-エトキシエチル)カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ]-2-フルオロフェニル}ウレア

N- {[4-(6-カルボキシル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ]-2-フルオロフェニル}] - N'-シクロプロピルウレア (40 mg, 0.0972 mmol), 2-エトキシエチルアミン (17 mg, 0.1945 mmol) を用いて実施例 412 と同様の反応を行った。反応終了後、反応溶液に水を加え、析出した結晶を濾取した。これをアセトンに懸濁、ジエチルエーテルで希釈、結晶濾取、ジエチルエーテル洗浄、吸引乾燥後、淡黄色結晶として標題化合物 (33 mg, 0.0684 mmol, 70.93%) を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.39-0.44(2H, m), 0.63-0.68(2H, m), 1.14(3H, t, J = 6.6 Hz), 2.57(1H, m), 3.46-3.55(6H, m), 4.04(3H, s), 6.54(1H, d, J = 5.2 Hz), 6.81(1H, m), 7.08(1H, m), 7.33(1H, dd, J = 2.4 Hz, 11.6 Hz), 7.53(1H, s), 8.19-8.24(2H, m), 8.46(1H, t, J = 5.2 Hz), 8.63(1H, s), 8.68(1H, d, J = 5.2 Hz).

実施例 621

N-シクロプロピル-N'-{[4-(6-(2-フルオロシクロプロピル)カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ]-2-フルオロフェニル}]ウレア

N- {[4-(6-カルボキシル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ]-2-フルオロフェニル}] - N'-シクロプロピルウレア (40 mg, 0.0972 mmol), 2-フルオロシクロプロピルアミン・トシル酸塩 (39 mg, 0.1945 mmol) を用いて実施例 412 と同様の反応を行った。反応終了後、反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残さをシリカゲルに吸着させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル・エタノール系) で精製し、得られた結晶をアセトン：ジエチルエーテル = 1 : 3 に懸濁させ、を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄、吸引乾燥後、無色結晶として標題化合物 (12 mg, 0.0256 mmol, 26.35%) を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.42(2H, m), 0.65(2H, m), 1.05-1.18(2H, m), 2.56(1H, m), 2.93(1H, m), 4.01(3H, m), 4.54-4.93(1H, m), 6.54(1H, d, J = 5.2 Hz), 6.80(1H, m), 7.08(1H, m), 7.32(1H, dd, J = 2.0 Hz, 11.6 Hz), 7.53(1H,

s), 8.22(2H, m), 8.45(1H, m), 8.52(1H, s), 8.67(1H, d, J = 5.2 Hz).

実施例 6 2 2

N- {[4- (6- (2-シアノエチル) カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-フルオロフェニル} } -N'-シクロプロピルウレア

N- {[4- (6-カルボキシル-7-メトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-フルオロフェニル} } -N'-シクロプロピルウレア (40 mg, 0.0972 mmol), 2-シアノエチルアミン (14 mg, 0.1945 mmol) を用いて実施例 4 1 2 と同様の反応を行った。反応終了後、反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた結晶をアセトンに懸濁、ジエチルエーテルで希釈、結晶濾取、ジエチルエーテル洗浄、吸引乾燥後、淡黄色結晶として標題化合物 (18 mg, 0.0684 mmol, 39.96%) を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.41(2H, m), 0.63-0.66(2H, m), 2.56(1H, m), 2.82(2H, t, J = 6.4 Hz), 3.57(2H, q, J = 6.4 Hz), 4.03(3H, s), 6.54(1H, d, J = 5.2 Hz), 6.81(1H, m), 7.08(1H, m), 7.32(1H, dd, J = 2.4 Hz, 11.6 Hz), 7.54(1H, s), 8.18-8.26(2H, m), 8.61(1H, s), 8.68(1H, d, J = 5.2 Hz), 8.73(1H, m).

実施例 6 2 3

N- [4- (6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル) オキシ-2-メチルフェニル] -N'-メチルウレア

[4- (6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル) オキシ-2-メチルフェニル] カーバミックアシド フェニルエステル (70 mg) をジメチルスルホキサイド (0.8 ml) に加え、ここにメチルアミン 2 N テトラヒドロフラン溶液 (0.4 ml) を加えて、5 分間攪拌した。この反応溶液に水、酢酸エチルを加え析出した結晶を濾取し表記化合物 (48 mg) を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm) 2.20(3H, s), 2.65(3H, d, J=4.8Hz), 4.01(3H, s), 6.38-6.47(2H, m), 7.00-7.05(1H, m), 7.09(1H, d, J=2.8Hz), 7.49(1H, s), 7.71(1H, brs), 7.74(1H, s), 7.84(1H, brs), 7.86-7.92(1H, m), 8.63(1H, d, J=5.2Hz), 8.66(1H, s)

実施例 6 2 4

N - [4 - (6 - カルバモイル - 7 - メトキシ - 4 - キノリル) オキシ - 2 - メチル - フェニル] - *N* ' - エチルウレア

[4 - (6 - カルバモイル - 7 - メトキシ - 4 - キノリル) オキシ - 2 - メチル - フェニル] - カーバミックアシド フェニルエステル (6 5 m g) をジメチルスルホキサイド (1 . 0 m l) に加え、ここにエチルアミン 2 N テトラヒドロフラン溶液 (0 . 3 7 m l) を加えて、5 分間攪拌した。この反応溶液に水、酢酸エチルを加え析出した結晶を濾取し表記化合物 (3 8 m g) を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm) 1.06(3H, t, J=7.2Hz), 2.20(3H, s), 3.06 -3.16(2H, m), 4.01(3H, s), 6.44(1H, d, J=5.6Hz), 6.49 -6.45(1H, m), 7.00 -7.04(1H, m), 7.09(1H, d, J=2.8Hz), 7.49(1H, s), 7.68(1H, s), 7.71(1H, brs), 7.84(1H, brs), 7.88-7.95(1H, m), 8.63(1H, d, J=5.6Hz), 8.66(1H, s)

実施例 6 2 5

N - [2 - フルオロ - 4 - ([6 - シアノ - 7 - ([3 - (1 - ピペリジノ) プロピル] オキシ) - 4 - キノリル] オキシ) フェニル] - *N* ' - シクロプロピルウレア

シクロプロピルアミン (0 . 0 5 m l) をジメチルスルホキサイド (0 . 5 m l) に加え、ここに [2 - フルオロ - 4 - ([6 - シアノ - 7 - ([3 - (1 - ピペリジノ) プロピル] オキシ) - 4 - キノリル] オキシ) フェニル] カーバミックアシド フェニル エステル (6 6 m g) を溶解し 1 0 分間攪拌した。この反応溶液に水、酢酸エチルを加え析出した結晶を濾取し表記化合物 (3 3 m g) を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm) 0.38-0.45(2H, m), 0.61 -0.69(2H, m), 1.30 -1.55(6H, m), 1.92 -2.02(2H, m), 2.30 -2.50(6H, m), 2.53 -2.59(1H, m), 4.33(2H, t, J=6.0Hz), 6.59(1H, d, J=5.6Hz), 6.82 -6.86(1H, m), 7.07 -7.13(1H, m), 7.31 -7.37(1H, m), 7.61(1H, s), 8.20 -8.29(2H, m), 8.72 -8.77(2H, m)

出発物は以下のように合成した。

製造例 6 2 5 - 1

[2 - フルオロ - 4 - ([6 - シアノ - 7 - ([3 - (1 - ピペリジノ) プロピル]

オキシ) -4-キノリル] オキシ) フェニル] カーバミック アシッド フェニル
エステル

2-フルオロ-4-([6-シアノ-7-([3-(1-ピペリジノ)プロピル]
オキシ)-4-キノリル]オキシ)フェニルアミン(66 mg)より製造例141-1に記載の方法で表記化合物(33 mg)を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm) 1.40-1.75(6H, m), 1.90-2.15(4H, m), 2.50-2.67(2H, m), 3.13-3.27(2H, m), 4.30-4.38(2H, m), 6.54(1H, d, J=5.2Hz), 6.97-7.06(2H, m), 7.20-7.30(6H, m), 8.01(1H, s), 8.27(1H, brs), 8.66(1H, s), 8.72(1H, d, J=5.2Hz)

実施例626

N-[4-(7-ベンジルオキシ-6-シアノキノリン-4-イルオキシ)-2-クロロフェニル]-N'-メチルウレア

[4-(7-ベンジルオキシ-6-シアノキノリン-4-イルオキシ)-2-クロロフェニル]カーバミックアシッドフェニルエステル(1.17 g)をジメチルホルムアミド(6 ml)に加え、ここにメチルアミン2Nテトラヒドロフラン溶液(0.4 ml)を加えて、室温で10分間攪拌した。ここに水(15 ml)を加えて、析出した結晶を濾取し、これをエチルエーテルで洗浄して表題化合物(968 mg)を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm) 2.66(3H, d, J=4.0Hz), 5.45(2H, s), 6.59(1H, d, J=5.2Hz), 6.86-6.92(1H, m), 7.24(1H, dd, J=8.8, 4.8Hz), 7.32-7.57(6H, m), 7.71(1H, s), 8.12(1H, s), 8.21-8.28(1H, m), 8.73(1H, d, J=5.2Hz), 8.76(1H, s)

出発物は以下のように合成した。

製造例626-1

[4-(7-ベンジルオキシ-6-シアノキノリン-4-イルオキシ)-2-クロロフェニル]-カーバミックアシッドフェニルエステル

4-(4-アミノ-3-クロロフェニル)-7-ベンジルオキシ-6-シアノキノリン(1.68 g)より製造例141-1に記載の方法で表記化合物(1.69 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) 5.28(2H, s), 6.44(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 7.09(1H, dd, $J=2.8, 9.2\text{Hz}$), 7.13 -7.50(13H, m), 8.24 -8.30(1H, m), 8.60 -8.65(2H, m)

実施例 6 2 7

N -[2-クロロ-4-(6-シアノ-7-ヒドロキシキノリン-4-イルオキシ)-フェニル]- N' -メチルウレア

トリフルオロ酢酸 (10 ml) に N -[4-(7-ベンジルオキシ-6-シアノキノリン-4-イルオキシ)-2-クロロフェニル]- N' -メチルウレア (968 mg) とチオアニソール (3.7 ml) を加えて、50°Cで終夜攪拌した。これを減圧下濃縮後、酢酸エチルと炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて析出した結晶を濾取し、酢酸エチルで洗浄し表題化合物 (849 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) 2.66(3H, d, $J=4.0\text{Hz}$), 5.30(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 6.37(1H, s), 6.83 -6.90(1H, m), 7.12 -7.16(1H, m), 7.33 -7.35(1H, m), 8.00(1H, s), 8.08(1H, brs), 8.14 -8.19(2H, m)

実施例 6 2 8

N -(4-{6-シアノ-7-[(2R)-オキシラン-2-イル]メトキシキノリン-4-イルオキシ}-2-クロロフェニル)- N' -メチルウレア

N -[2-クロロ-4-(6-シアノ-7-ヒドロキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]- N' -メチルウレア (600 mg) をジメチルホルムアミド (4 ml) に加え、ここに p -トルエンスルホン酸 (2R)-グリシジル エステル (484 mg)、炭酸カリウム (450 mg) を加え、50°Cで4時間加熱した。この反応溶液に水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を水 飽和食塩水の順で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物を酢酸エチルで再結晶し、表記化合物 (650 mg) を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) 2.68(3H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 2.80 -2.96(2H, m), 3.45-3.51(1H, m), 4.18(1H, dd, $J=11.6, 6.4\text{Hz}$), 4.73(1H, dd, $J=11.6, 2.0\text{Hz}$), 6.61(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 6.86 -6.93(1H, m), 7.26(1H, dd, $J=9.2, 2.8\text{Hz}$), 7.51(1H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 7.66(1H, s), 8.14(1H, s), 8.27(1H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 8.75(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 8.78(1H, s)

実施例 6 2 9

N-(4-{6-シアノ-7-[(2*R*)-2-ヒドロキシ-3-ピロリジン-1-イルプロポキシ]キノリン-4-イルオキシ}-2-クロロフェニル)-*N*'-メチルウレア

N-(4-{6-シアノ-7-[(2*R*)-オキシラン-2-イル]メトキシキノリン-4-イルオキシ}-2-クロロフェニル)-*N*'-メチルウレア (110 mg) にテトラヒドロフラン 1.0 ml とピロリジン (0.10 ml) を加えて 60 °C で 2 時間加熱した。この反応溶液を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-メタノール系) で精製し、表記化合物 (65 mg) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR(DMSO-*d*₆) δ (ppm) 1.55-1.73(4H, m), 2.45-2.58(5H, m), 2.68-2.77(4H, m), 4.00-4.06(1H, m), 4.22(1H, dd, J=10.4, 5.6Hz), 4.32(1H, dd, J=10.4, 3.2Hz), 5.00-5.05 (1H, m), 6.59(1H, d, J=5.2Hz), 6.86-6.93(1H, m), 7.26(1H, dd, J=9.2, 2.8Hz), 7.51(1H, d, J=2.8Hz), 7.63(1H, s), 8.14(1H, brs), 8.27(1H, dd, J=9.2, 2.8Hz), 8.72-8.76(2H, m).

実施例 6 3 0

N-(4-{6-シアノ-7-[(2*R*)-2-ヒドロキシ-3-ピペリジン-1-イルプロポキシ]キノリン-4-イルオキシ}-2-クロロフェニル)-*N*'-メチルウレア

N-(4-{6-シアノ-7-[(2*R*)-オキシラン-2-イル]メトキシキノリン-4-イルオキシ}-2-クロロフェニル)-*N*'-メチルウレア (110 mg) にテトラヒドロフラン 2.0 ml とピペリジン (0.20 ml) を加えて 60 °C で 3 時間加熱した。この反応溶液を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-メタノール系) で精製し、表記化合物 (80 mg) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR(DMSO-*d*₆) δ (ppm) 1.30-1.42(2H, m), 1.45-1.57(4H, m), 2.35-2.50(6H, m), 2.68(3H, d, J=4.4Hz), 4.00-4.08(1H, m), 4.22(1H, dd, J=10.4, 6.0Hz), 4.32(1H, dd, J=10.4, 3.2Hz), 4.93-4.97(1H, m), 6.59(1H, d, J=5.6Hz), 6.86-6.93(1H, m), 7.26(1H, dd, J=9.2, 2.8Hz), 7.51(1H, d, J=2.8Hz), 7.64(1H,

s), 8.14(1H, brs), 8.27(1H, dd, J=9.2, 2.8Hz), 8.72 -8.76(2H, m).

実施例 6 3 1

N-(4-{6-シアノ-7-[3-ジエチルアミノ-(2R)-2-ヒドロキシプロポキシ]キノリン-4-イルオキシ}-2-クロロフェニル)-N'-メチルウレア

N-(4-{6-シアノ-7-[(2R)-オキシラン-2-イル]メトキシキノリン-4-イルオキシ}-2-クロロフェニル)-N'-メチルウレア (100 mg) にテトラヒドロフラン 3.0 ml とジエチルアミン (1.50 ml) を加えて 60℃ で 5 時間加熱した。この反応溶液を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-メタノール) で精製し、表記化合物 (75 mg) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm) 0.98(6H, t, J=7.2Hz), 2.40 -2.70(9H, m), 3.93-4.00(1H, m), 4.23(1H, dd, J=10.4, 5.6Hz), 4.32(1H, dd, J=10.4, 3.6Hz), 4.93(1H, brs), 6.59(1H, d, J=5.6Hz), 6.86 -6.93(1H, m), 7.26(1H, dd, J=9.2, 2.8Hz), 7.51(1H, d, J=2.8Hz), 7.63(1H, s), 8.14(1H, brs), 8.27(1H, dd, J=9.2, 2.8Hz), 8.72 -8.76(2H, m).

実施例 6 3 2

メチル 4-(3-クロロ-4-(((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシレート

フェニル N-(2-クロロ-4-(7-メトキシ-6-メトキシカルボニル-4-キノリル)オキシフェニル)カルバメート (1.92 g, 4.00 mmol) 及び 40% メチルアミン (メタノール溶液) (2 ml) をジメチルホルムアミド (8 ml) 中、室温にて 30 分間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物を、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (1.41 g, 3.39 mmol, 85 %) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 2.68 (3H, d, J = 4.4 Hz), 3.87 (3H, s), 3.99 (3H, s), 6.54 (1H, d, J=5.2Hz), 6.89 (1H, q, J = 4.4 Hz), 7.25 (1H, dd,

$J = 2.8, 9.0 \text{ Hz}$), 7.50 (1H, d, $J = 2.8 \text{ Hz}$), 7.54 (1H, s), 8.13 (1H, s), 8.26 (1H, d, $J = 9.0 \text{ Hz}$), 8.58 (1H, s), 8.69 (1H, d, $J = 5.2 \text{ Hz}$).

実施例 6 3 3

4-(3-クロロ-4-(((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシリック アシド

メチル 4-(3-クロロ-4-(((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシレート (1.31 g, 3.15 mmol) にメタノール(14 ml)、2 規定水酸化ナトリウム水溶液(7 ml)を加え、60℃にて 30 分間攪拌した。反応液を室温まで放冷し、2 規定塩酸を加えて中和後、メタノールを留去し、析出した白色結晶をろ取、十分水洗後、60℃にて乾燥し、表記化合物(1.26 g, 3.15 mmol, 100 %)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 2.68 (3H, d, $J = 4.4 \text{ Hz}$), 3.98 (3H, s), 6.54 (1H, d, $J = 5.0 \text{ Hz}$), 6.89 (1H, q, $J = 4.4 \text{ Hz}$), 7.25 (1H, dd, $J = 2.8, 9.0 \text{ Hz}$), 7.48-7.53 (2H, m), 8.13 (1H, s), 8.25 (1H, d, $J = 9.0 \text{ Hz}$), 8.54 (1H, s), 8.69 (1H, d, $J = 5.0 \text{ Hz}$), 13.12 (1H, brs).

実施例 6 3 4

N 6-メチル-4-(3-クロロ-4-(((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

4-(3-クロロ-4-(((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシリック アシド (100 mg, 0.250 mmol) をジメチルホルムアミド (3 ml) に溶解させ、40%メチルアミン-メタノール溶液 (0.100 ml)、トリエチルアミン (0.250 ml) および 1 H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ) (トリ(ジメチルアミノ))フォスフォニウム ヘキサフルオロフォスフェート (221 mg, 0.500 mmol) を順次室温にて加えた後、15 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒留去後、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶をろ取、通風乾燥することにより、表記化合物 (85.0 mg, 0.204 mmol, 82 %) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 2.68 (3H, d, $J = 4.2 \text{ Hz}$), 2.84 (3H, d, J

= 4.2 Hz), 4.02 (3H, s), 6.53 (1H, d, J = 5.2 Hz), 6.88 (1H, q, J = 4.2 Hz), 7.22 (1H, dd, J = 2.8, 9.2 Hz), 7.45 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.52 (1H, s), 8.12 (1H, s), 8.24 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.36 (1H, q, J = 4.2 Hz), 8.59 (1H, s), 8.67 (1H, d, J = 5.2 Hz).

実施例 6 3 5

N 6-エチル-4-(3-クロロ-4-(((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

4-(3-クロロ-4-(((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシリック アシド (100 mg, 0.250 mmol) と 2.0 M エチルアミン (テトラヒドロフラン溶液) から、実施例 6 3 4 と同様な手法により表記化合物 (93.0 mg, 0.217 mmol, 87%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.15 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.68 (3H, d, J = 4.4 Hz), 3.28-3.38 (2H, m), 4.02 (3H, s), 6.53 (1H, d, J = 5.2 Hz), 6.87 (1H, q, J = 4.4 Hz), 7.21 (1H, dd, J = 2.8, 9.2 Hz), 7.47 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.51 (1H, s), 8.11 (1H, s), 8.25 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.38 (1H, m), 8.54 (1H, s), 8.66 (1H, d, J = 5.2 Hz).

実施例 6 3 6

N 6-シクロプロピル-4-(3-クロロ-4-(((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

4-(3-クロロ-4-(((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシリック アシド (100 mg, 0.250 mmol) とシクロプロピルアミンから、実施例 6 3 4 と同様な手法により表記化合物 (66.0 mg, 0.150 mmol, 60%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.59 (2H, m), 0.69 (2H, m), 2.68 (3H, d, J = 4.8 Hz), 2.87 (1H, m), 3.99 (3H, s), 6.53 (1H, d, J = 5.2 Hz), 6.88 (1H, q, J = 4.8 Hz), 7.22 (1H, dd, J = 2.8, 9.2 Hz), 7.47 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.49 (1H, s), 8.12 (1H, s), 8.25 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.34 (1H, d, J = 4.0 Hz), 8.41 (1H, s), 8.66 (1H, d, J = 5.2 Hz).

実施例 6 3 7

N 6 - メトキシ - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((メチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

4 - (3 - クロロ - 4 - (((メチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキシリック アシド (100 mg, 0.250 mmol) とメトキシルアミン ヒドロクロリドから、実施例 6 3 4 と同様な手法により表記化合物 (51.0 mg, 0.118 mmol, 47 %) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm): 2.56 (3H, d, J = 4.4 Hz), 3.74 (3H, s), 3.99 (3H, s), 6.54 (1H, d, J = 5.2 Hz), 6.88 (1H, q, J = 4.4 Hz), 7.24 (1H, dd, J = 2.8, 9.2 Hz), 7.48 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.50 (1H, s), 8.12 (1H, s), 8.25 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.43 (1H, s), 8.67 (1H, d, J = 5.2 Hz), 11.46 (1H, s).

実施例 6 3 8

N 6 - (2 - メトキシエチル) - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((メチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

4 - (3 - クロロ - 4 - (((メチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキシリック アシド (100 mg, 0.250 mmol) と 2 - メトキシエチルアミンから、実施例 6 3 4 と同様な手法により表記化合物 (71.0 mg, 0.154 mmol, 62%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm): 2.68 (3H, d, J = 4.4 Hz), 3.30 (3H, s), 3.46-3.52 (4H, m), 4.03 (3H, s), 6.54 (1H, d, J = 5.2 Hz), 6.88 (1H, q, J = 4.4 Hz), 7.23 (1H, dd, J = 2.8, 9.2 Hz), 7.48 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.53 (1H, s), 8.12 (1H, s), 8.25 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.46 (1H, m), 8.61 (1H, s), 8.67 (1H, d, J = 5.2 Hz).

実施例 6 3 9

N 6 - (2 - フルオロエチル) - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((メチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

4 - (3 - クロロ - 4 - (((メチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキシリック アシド (100 mg, 0.250 mmol) と 2 - フルオロエチルアミン ヒドロクロリドから、実施例 6 3 4 と同様な手法

により表記化合物 (86.0 mg, 0.192 mmol, 77%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 2.68 (3H, d, J = 4.4 Hz), 3.59 (1H, m), 3.67 (1H, m), 4.03 (3H, s), 4.50 (1H, m), 4.62 (1H, m), 6.54 (1H, d, J = 5.2 Hz), 6.88 (1H, q, J = 4.4 Hz), 7.24 (1H, dd, J = 2.8, 9.2 Hz), 7.48 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.53 (1H, s), 8.12 (1H, s), 8.24 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.58-8.62 (2H, m), 8.67 (1H, d, J = 5.2 Hz).

実施例 6 4 0

N 6 - ((2 R) テトラヒドロ - 2 - フラニルメチル) - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((メチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

4 - (3 - クロロ - 4 - (((メチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキシリック アシド (100 mg, 0.250 mmol) と R - テトラヒドロフルフリルアミンから、実施例 6 3 4 と同様な手法により表記化合物 (81.0 mg, 0.167 mmol, 67%) を白色粉末として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.62 (1H, m), 1.80-2.00 (3H, m), 2.68 (3H, d, J = 4.4 Hz), 3.40 (2H, m), 3.66 (1H, dd, J = 3.6, 14.0 Hz), 3.81 (1H, dd, J = 4.0, 14.0 Hz), 3.99 (1H, m), 4.02 (3H, s), 6.54 (1H, d, J = 5.2 Hz), 6.88 (1H, q, J = 4.4 Hz), 7.23 (1H, dd, J = 2.8, 8.8 Hz), 7.48 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.54 (1H, s), 8.12 (1H, s), 8.24 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.43 (1H, m), 8.61 (1H, s), 8.67 (1H, d, J = 5.2 Hz).

実施例 6 4 1

N 6 - ((2 S) テトラヒドロ - 2 - フラニルメチル) - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((メチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

4 - (3 - クロロ - 4 - (((メチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキシリック アシド (100 mg, 0.250 mmol) と S - テトラヒドロフルフリルアミン) から、実施例 6 3 4 と同様な手法により表記化合物 (85.0 mg, 0.175 mmol, 70%) を白色粉末として得た。

実施例 6 4 2

N 6 - (2-エトキシエチル) - 4 - (3-クロロ-4 - (((メチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド
 4 - (3-クロロ-4 - (((メチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ)
 - 7-メトキシ-6-キノリンカルボキシリック アシド (100 mg, 0.250 mmol)
 と 2-エトキシエチルアミンから、実施例 6 3 4 と同様な手法により表記化合物
 (94.0 mg, 0.199 mmol, 80%) を白色粉末として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.15 (3H, t, J = 6.8 Hz), 2.68 (3H, d, J = 4.4 Hz), 3.45-3.56 (6H, m), 4.04 (3H, s), 6.54 (1H, d, J = 5.2 Hz), 6.89 (1H, q, J = 4.4 Hz), 7.23 (1H, dd, J = 2.8, 9.2 Hz), 7.48 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.54 (1H, s), 8.13 (1H, s), 8.25 (1H, dd, J = 2.8, 9.2 Hz), 8.46 (1H, m), 8.64 (1H, s), 8.67 (1H, d, J = 5.2 Hz).

実施例 6 4 3

N 6 - イソブトキシ-4 - (3-クロロ-4 - (((メチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド
 4 - (3-クロロ-4 - (((メチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ)
 - 7-メトキシ-6-キノリンカルボキシリック アシド (100 mg, 0.250 mmol)
 とイソブトキシルアミン ヒドロクロリドから、実施例 6 3 4 と同様な手法により表記化合物 (72.0 mg, 0.152 mmol, 61%) を白色粉末として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.95 (6H, d, J = 6.8 Hz), 1.97 (1H, m), 2.68 (3H, d, J = 4.4 Hz), 3.71 (2H, d, J = 6.8 Hz), 3.99 (3H, s), 6.54 (1H, d, J = 5.2 Hz), 6.89 (1H, q, J = 4.4 Hz), 7.23 (1H, dd, J = 2.8, 9.2 Hz), 7.48 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.50 (1H, s), 8.13 (1H, s), 8.25 (1H, dd, J = 2.8, 9.2 Hz), 8.36 (1H, s), 8.67 (1H, d, J = 5.2 Hz), 11.35 (1H, br s).

実施例 6 4 4

4 - (3-クロロ-4 - (((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - ((2 R) - 3-ジエチルアミノ-2-ヒドロキシプロポキシ) - 6-キノリンカルボキサミド

4 - (3-クロロ-4 - (((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7-ヒドロキシ-6-キノリンカルボキサミド (372.0mg,

0.90mmol) に対し、(2R) オキシラン—2—イルメチル 4—メチル—1—ベンゼンスルフォネート (308mg, 1.35mmol)、炭酸カリウム (149mg, 1.08mmol)、ジメチルホルムアミド (9ml) を加え、60℃にて6時間攪拌した。次いでジエチルアミン (2ml) を添加し、さらに 50℃にて一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液；酢酸エチル：メタノール=95：5) に付し、目的物を含むフラクションを濃縮後、ジエチルエーテルから結晶を析出させてろ取、通風乾燥することにより、表記化合物 (177.5mg, 0.327mmol, 36.3%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 0.94 (6H, t, J=7.2Hz), 2.44-2.60 (7H, m), 3.98 (1H, m), 4.21 (1H, dd, J=5.6, 10.0Hz), 4.31 (1H, dd, J=3.2, 10.0Hz), 5.09 (1H, d, J=4.4Hz), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 7.18 (1H, d, J=2.8Hz), 7.24 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.49 (1H, d, J=2.8Hz), 7.52 (1H, s), 7.84 (1H, s), 7.97 (1H, s), 8.00 (1H, s), 8.26 (1H, d, J=8.8Hz), 8.65 (1H, d, J=5.2Hz), 8.81 (1H, s).

実施例 6 4 5

N 6—メチル—7—(ベンジルオキシ)—4—(3—クロロ—(4—((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)—6—キノリンカルボキサミド

実施例 1 1 と同様な手法により、フェニル N—(4—(7—(ベンジルオキシ)—6—(メチルアミノ)カルボニル—4—キノリル)オキシ—2—クロロフェニル)カルバメート (645mg, 1.16mmol) と 2 Mメチルアミン—テトラヒドロフラン溶液から表記化合物 (466mg, 0.950mmol, 81.6%) を淡褐色結晶として得た。
¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm) : 2.66 (3H, d, J=4.4Hz), 2.81 (3H, d, J=4.4Hz), 5.42 (2H, s), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 6.86 (1H, q, J=4.4Hz), 7.21 (1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.30-7.45 (4H, m), 7.52-7.55 (3H, m), 8.10 (1H, s), 8.22 (1H, d, J=9.2Hz), 8.38 (1H, q, J=4.4Hz), 8.49 (1H, s), 8.62 (1H, d, J=5.2Hz).

出発物質は以下の方法で合成した。

製造例 6 4 5—1

フェニル 4-(((2, 2-ジメチル-4, 6-ジオキソ-1, 3-ジオキサ-5-イリデン)メチル)アミノ)-2-ヒドロキシベンゾエート

フェニル 4-アミノサリチレート (42.2 g, 184 mmol) に対し、メルドラム酸 (29.2 g, 202 mmol)、オルトギ酸 トリエチル (200 ml) 及びイソプロパノール (200 ml) を加え、100℃にて1時間加熱攪拌した。反応液を室温まで放冷した後、さらに一晩攪拌した。析出した結晶をろ取、イソプロパノール及びジエチルエーテルで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (69.5 g, 181 mmol, 99 %) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm): 1.69 (6H, s), 7.21 -7.28 (2H, m), 7.29 -7.36 (3H, m), 7.44-7.52 (2H, m), 8.04 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.64 (1H, s), 10.5 2 (1H, br s), 11.24 (1H, br s).

製造例 6 4 5-2

フェニル 7-(ベンジルオキシ)-4-オキソ-1, 4-ジヒドロ-6-キノリンカルボキシレート

フェニル 4-(((2, 2-ジメチル-4, 6-ジオキソ-1, 3-ジオキサ-5-イリデン)メチル)アミノ)-2-ヒドロキシベンゾエート (11.5 g, 0.030 mmol)、ベンジルブロミド (5.64 g, 0.033 mmol) 及び炭酸カリウム (4.56 g, 0.033 mmol) をジメチルホルムアミド (45 ml) 中、80℃にて3時間攪拌した。反応液を酢酸エチル-テトラヒドロフラン混合溶媒と水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物を、エタノールに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、白色結晶を得た。得られた粗結晶を Dowtherm A (ダウサーム A) (50 ml) 中、200℃にて1時間加熱攪拌した。反応液を室温まで放冷した後、ジエチルエーテル (25 ml) を加え、さらに一晩攪拌した。析出した結晶をろ取、ジエチルエーテルで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (1.20 g, 3.23 mmol, 11 %) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm): 5.33 (2H, s), 6.03 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.19 (1H, s), 7.21 -7.27 (2H, m), 7.28 -7.36 (2H, m), 7.36 -7.43 (2H, m), 7.43-7.50 (2H, m), 7.52-7.58 (2H, m), 7.90 (1H, d, J = 7.4 Hz), 8.71 (1H,

s), 11.79 (1H, br s).

製造例 6 4 5 - 3

N 6 - メチル - 7 - (ベンジルオキシ) - 4 - クロロ - 6 - キノリンカルボキサミド

フェニル 7 - (ベンジルオキシ) - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - 6 - キノリンカルボキシレート (1.20g, 3.23mmol) にチオニルクロリド(12ml)と触媒量のジメチルホルムアミドを加えて、攪拌下に2時間加熱還流させた。反応液を減圧濃縮し、トルエンで2回共沸後、残差をジメチルホルムアミド(20ml)に懸濁させ、氷水浴冷却下に40%メチルアミン-メタノール溶液(5ml)を徐々に加えて1時間攪拌した。反応液を酢酸エチル-テトラヒドロフラン(1:1)と水で分配し、有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、ジエチルエーテル、次いでヘキサンを加えて結晶化させ、ろ取、通風乾燥して表記化合物(947mg, 2.90mmol, 89.7%)を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm) : 2.97 (3H, d, J=4.8Hz), 5.35 (2H, s), 7.40-7.52 (6H, m), 7.64 (1H, s), 7.91 (1H, m), 8.75 (1H, q, J=4.8Hz), 9.16 (1H, s).

製造例 6 4 5 - 4

N 6 - メチル - 4 - (4 - アミノ - 3 - クロロフェノキシ) - 7 - (ベンジルオキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド

4 - アミノ - 3 - クロロフェノール (624mg, 4.35mmol) をジメチルスルホキシド(15ml)に溶解させ、室温にて水素化ナトリウム(174mg, 4.35mmol)を徐々に加えて30分間攪拌した。N 6 - メチル - 7 - (ベンジルオキシ) - 4 - クロロ - 6 - キノリンカルボキサミド (947mg, 2.90mmol) を加え、100℃にて2時間攪拌下に加熱した。室温まで放冷し、反応液を酢酸エチルと水で分配、有機層を1N水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶をろ取、通風乾燥することにより、表記化合物 (1.098g, 2.53mmol, 87.3%) を淡褐色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm) : 2.96 (3H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 4.10 (2H, m), 5.35 (2H, s), 6.46 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 6.84 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.93 (1H, dd, $J=2.8, 8.8\text{Hz}$), 7.14 (1H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 7.39 -7.54 (5H, m), 7.58 (1H, s), 7.95 (1H, br), 8.62 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 9.28 (1H, s).

製造例 6 4 5 - 5

フェニル N- (4- (7- (ベンジルオキシ) -6- (メチルアミノ) カルボニル-4-キノリル) オキシ-2-クロロフェニル) カルバメート

製造例 1 7と同様にして N 6-メチル-4- (4-アミノ-3-クロロフェノキシ) -7- (ベンジルオキシ) -6-キノリンカルボキサミド (1.098g, 2.53mmol) から表記化合物 (1.291g, 2.33mmol, 92.1%) を淡褐色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm) : 2.96 (3H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 5.35 (2H, s), 6.50 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 7.15 (1H, dd, $J=2.8, 8.8\text{Hz}$), 7.19 -7.30 (6H, m), 7.40 -7.52 (6H, m), 7.61 (1H, s), 7.95 (1H, m), 8.30 (1H, q, $J=4.8\text{Hz}$), 8.67 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 9.27 (1H, s).

実施例 6 4 6

N 6-メチル-7- (ベンジルオキシ) -4- (3-クロロ-4- ((エチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) -6-キノリンカルボキサミド

実施例 1 1と同様な手法により、フェニル N- (4- (7- (ベンジルオキシ) -6- (メチルアミノ) カルボニル-4-キノリル) オキシ-2-クロロフェニル) カルバメート (645mg, 1.16mmol) と 2 Mエチルアミン-テトラヒドロフラン溶液から表記化合物 (579mg, 1.15mmol, 98.4%) を淡褐色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) : 1.06 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.81 (3H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 3.11 (2H, m), 5.42 (2H, s), 6.51 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 6.99 (1H, m), 7.19 (1H, dd, $J=2.8, 9.2\text{Hz}$), 7.30 -7.45 (4H, m), 7.52 -7.55 (3H, m), 8.06 (1H, s), 8.24 (1H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 8.38 (1H, q, $J=4.8\text{Hz}$), 8.49 (1H, s), 8.62 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$).

実施例 6 4 7

N 6-メチル-4- (3-クロロ-4- (((メチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) -7-ヒドロキシ-6-キノリンカルボキサミド

N 6-メチル-7-(ベンジルオキシ)-4-(3-クロロ-4-(((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-6-キノリンカルボキサミド (466.3mg, 0.95mmol) から実施例 8 3 と同様な手法により、表記化合物 (365.7mg, 0.91mmol, 96.1%) を黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 2.66 (3H, brs), 2.85 (3H, brs), 6.37 (1H, m), 6.86 (1H, m), 7.10-7.30 (2H, m), 7.45 (1H, m), 8.09 (1H, brs), 8.22 (1H, m), 8.56 (1H, m), 8.84 (1H, brs).

実施例 6 4 8

N 6-メチル-4-(3-クロロ-4-(((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-ヒドロキシ-6-キノリンカルボキサミド

N 6-メチル-7-(ベンジルオキシ)-4-(3-クロロ-4-(((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-6-キノリンカルボキサミド (578.5mg, 1.15mmol) から実施例 8 3 と同様な手法により、表記化合物 (431.4mg, 1.04mmol, 90.8%) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.06 (3H, t, J=7.2Hz), 2.85 (3H, brs), 3.12 (2H, m), 6.36 (1H, m), 6.98 (1H, m), 7.20-7.24 (2H, m), 7.45 (1H, d, J=2.8Hz), 8.05 (1H, s), 8.25 (1H, d, J=9.2Hz), 8.55 (1H, m), 8.84 (1H, s).

実施例 6 4 9

tert-ブチル 4-(((4-(3-クロロ-4-((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-6-(メチルアミノカルボニル)-7-キノリル)オキシ)メチル)-1-ピペリジンカルボキシレート

実施例 7 と同様の手法により、N 6-メチル-4-(3-クロロ-4-(((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-ヒドロキシ-6-キノリンカルボキサミド (120mg, 0.299mmol) と tert-ブチル 4-(ブromoメチル)-1-ピペリジンカルボキシレート から表記化合物 (98.4mg, 0.165mmol, 55.0%) を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.17-1.33 (3H, m), 1.39 (9H, s), 1.75 (2H, m), 2.06 (1H, m), 2.66 (3H, d, J=4.4Hz), 2.77 (1H, m), 2.81 (3H, d, J=4.8Hz), 3.97 (2H, m), 4.10 (2H, d, J=6.0Hz), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 6.85

(1H, q, J=4.4Hz), 7.20 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.44 (1H, d, J=2.8Hz), 7.48 (1H, s), 8.10 (1H, s), 8.18 (1H, q, J=4.8Hz), 8.22 (1H, d, J=8.8Hz), 8.43 (1H, s), 8.63 (1H, d, J=5.2 Hz).

実施例 6 5 0

tert-ブチル 4-(((4-(3-クロロ-4-((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-6-(メチルアミノカルボニル)-7-キノリル)オキシ)メチル)-1-ピペリジンカルボキシレート

実施例 7 と同様の手法により、N 6-メチル-4-(3-クロロ-4-((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-ヒドロキシ-6-キノリンカルボキサミド (143mg, 0.345mmol) と tert-ブチル 4-(プロモメチル)-1-ピペリジンカルボキシレート から表記化合物 (119.5mg, 0.195mmol, 56.6%) を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm) : 1.06 (3H, t, J=7.2Hz), 1.18 -1.26 (3H, m), 1.39 (9H, s), 1.76 (2H, m), 2.06 (1H, m), 2.77 (1H, m), 2.81 (3H, d, J=4.8Hz), 3.12 (2H, m), 3.98 (2H, m), 4.10 (2H, d, J=6.0Hz), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 6.97 (1H, m), 7.19 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.44 (1H, d, J=2.8Hz), 7.48 (1H, s), 8.04 (1H, s), 8.18 (1H, q, J=4.8Hz), 8.24 (1H, d, J=8.8Hz), 8.43 (1H, s), 8.63 (1H, d, J=5.2Hz).

実施例 6 5 1

N 6-メチル-4-(3-クロロ-4-((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-((1-メチル-4-ピペリジル)メトキシ)-6-キノリンカルボキサミド

tert-ブチル 4-(((4-(3-クロロ-4-((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-6-(メチルアミノカルボニル)-7-キノリル)オキシ)メチル)-1-ピペリジンカルボキシレート (98.4mg, 0.165mmol) にトリフルオロ酢酸 (1ml) を室温にて加え、2 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、残査をメタノールに溶解させ、トリエチルアミンを滴下し中和した。溶媒留去し、残査をテトラヒドロフラン (2ml) —メタノール (2ml) に溶解させ、37%ホルムアルデヒド水溶液 (0.3ml)、酢酸 (0.05ml)、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (21mg,

0.33mmol) を室温にて順次加えて 30 分間攪拌した。反応液を酢酸エチル—テトラヒドロフラン (1 : 1) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、目的物画分を減圧濃縮し、酢酸エチル—ヘキサン (1 : 5) から結晶化させ、ろ取、通風乾燥して表記化合物 (64.2mg, 0.125mmol, 76.2%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.34 (2H, m), 1.72 -1.89 (5H, m), 2.15 (3H, s), 2.66 (3H, d, J=4.4Hz), 2.77 -2.83 (5H, m), 4.08 (2H, d, J=6.4Hz), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 6.85 (1H, q, J=4.8Hz), 7.20 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.44 (1H, d, J=2.8Hz), 7.48 (1H, s), 8.10 (1H, s), 8.20 (1H, q, J=4.4Hz), 8.22 (1H, d, J=8.8Hz), 8.45 (1H, s), 8.63 (1H, d, J=5.2Hz).

実施例 6 5 2

N 6-メチル-4-(3-クロロ-4-(((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-((1-メチル-4-ピペリジル)メトキシ)-6-キノリンカルボキサミド

tert-ブチル 4-(((4-(3-クロロ-4-((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-6-(メチルアミノカルボニル)-7-キノリル)オキシ)メチル)-1-ピペリジンカルボキシレート (119.5mg, 0.195mmol) にトリフルオロ酢酸 (1ml) を室温にて加え、2 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、残査をメタノールに溶解させ、トリエチルアミンを滴下し中和した。溶媒留去し、残査をテトラヒドロフラン (2ml) —メタノール (2ml) に溶解させ、37%ホルムアルデヒド水溶液 (0.3ml)、酢酸 (0.05ml)、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (25mg, 0.39mmol) を室温にて順次加えて 30 分間攪拌した。反応液を酢酸エチル—テトラヒドロフラン (1 : 1) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、目的物画分を減圧濃縮し、酢酸エチル—ヘキサン (1 : 5) から結晶化させ、ろ取、通風乾燥して表記化合物 (78.3mg, 0.149mmol, 76.2%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.06 (3H, t, J=7.2Hz), 1.34 (2H, m),

1.72-1.89 (5H, m), 2.15 (3H, s), 2.76 -2.82 (5H, m), 3.12 (2H, m), 4.08 (2H, d, J=6.4Hz), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 6.97 (1H, m), 7.19 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.44 (1H, d, J=2.8Hz), 7.48 (1H, s), 8.04 (1H, s), 8.19 (1H, q, J=4.4Hz), 8.24 (1H, d, J=8.8Hz), 8.45 (1H, s), 8.63 (1H, d, J=5.2Hz).

実施例 6 5 3

N 6-メチル-4-(3-クロロ-4-(((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-((2R)-3-ジエチルアミノ-2-ヒドロキシプロポキシ)-6-キノリンカルボキサミド

N 6-メチル-4-(3-クロロ-4-(((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-ヒドロキシ-6-キノリンカルボキサミド(120mg, 0.299mmol)に対し、(2R)オキシラン-2-イルメチル 4-メチル-1-ベンゼンスルフォネート(103mg, 0.499mmol)、炭酸カリウム(50mg, 0.359mmol)、ジメチルホルムアミド(3ml)を加え、60℃にて7時間攪拌した。次いでジエチルアミン(1.5ml)を添加し、さらに60℃にて一晩攪拌した。反応液を酢酸エチル-テトラヒドロフラン(1:1)と水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; 酢酸エチル:メタノール=95:5)に付し、目的物を含むフラクションを濃縮後、酢酸エチル-ヘキサン(1:1)から結晶を析出させてろ取、通風乾燥することにより、表記化合物(71.8mg, 0.135mmol, 45.2%)を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ(ppm): 0.95 (6H, t, J=7.2Hz), 2.40 -2.60 (6H, m), 2.66 (3H, d, J=4.8Hz), 2.85 (3H, d, J=4.8Hz), 4.00 (1H, m), 4.18 (1H, dd, J=6.0, 10.0Hz), 4.32 (1H, dd, J=3.2, 10.0Hz), 5.12 (1H, d, J=4.0Hz), 6.5 2 (1H, d, J=5.2Hz), 6.86 (1H, q, J=4.8Hz), 7.22 (1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.47 (1H, d, J=2.8Hz), 7.53 (1H, s), 8.10 (1H, s), 8.23 (1H, d, J=9.2Hz), 8.50 (1H, q, J=4.8Hz), 8.65 (1H, d, J=5.2Hz), 8.71 (1H, s).

実施例 6 5 4

N 6-メチル-4-(3-クロロ-4-(((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-((2R)-3-ジエチルアミノ-2-ヒドロキシプロポキシ)

—6—キノリンカルボキサミド

N 6—メチル—4—(3—クロロ—4—(((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)—7—ヒドロキシ—6—キノリンカルボキサミド(143mg, 0.345mmol)から、実施例 6 5 3 と同様な手法により表記化合物 (92.4mg, 0.170mmol, 49.3%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.95 (6H, t, J=7.2Hz), 1.06 (3H, t, J=7.2Hz), 2.40-2.60 (6H, m), 2.85 (3H, d, J=4.8Hz), 3.12 (2H, m), 4.00 (1H, m), 4.18 (1H, dd, J=6.0, 9.6Hz), 4.32 (1H, dd, J=3.2, 9.6Hz), 5.12 (1H, d, J=4.4Hz), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 6.98 (1H, m), 7.22 (1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.47 (1H, d, J=2.8Hz), 7.53 (1H, s), 8.05 (1H, s), 8.25 (1H, d, J=9.2Hz), 8.50 (1H, q, J=4.8Hz), 8.65 (1H, d, J=5.2Hz), 8.72 (1H, s).

実施例 6 5 5

N 6—メチル—4—(3—クロロ—4—(((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)—7—((2R)—2—ヒドロキシ—3—(1—ピロリジノ)プロボキシ)—6—キノリンカルボキサミド

N 6—メチル—4—(3—クロロ—4—(((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)—7—ヒドロキシ—6—キノリンカルボキサミド(120mg, 0.299mmol)に対し、(2R)オキシラン—2—イルメチル 4—メチル—1—ベンゼンスルフォネート (103mg, 0.499mmol)、炭酸カリウム (50mg, 0.359mmol)、ジメチルホルムアミド (3ml) を加え、60℃にて7時間攪拌した。反応液を室温まで放冷した後、ピロリジン (0.5ml) を添加し、さらに一晩攪拌した。反応液を酢酸エチル—テトラヒドロフラン (1 : 1) と水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル : メタノール = 95 : 5) に付し、目的物を含むフラクションを濃縮後、酢酸エチル—ヘキサン (1 : 1) から結晶を析出させてろ取、通風乾燥することにより、表記化合物 (79.3mg, 0.150mmol, 50.2%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.67 (4H, m), 2.40-2.60 (5H, m), 2.64-2.69 (4H, m), 2.85 (3H, d, J=4.8Hz), 4.06 (1H, m), 4.17 (1H, m), 4.33 (1H, dd,

J=3.6, 10.4Hz), 5.23 (1H, d, J=4.8Hz), 6.52 (1H, d, J=5.2Hz), 6.86 (1H, q, J=4.8Hz), 7.22 (1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.47 (1H, d, J=2.8Hz), 7.54 (1H, s), 8.10 (1H, s), 8.23 (1H, d, J=9.2Hz), 8.50 (1H, q, J=4.8Hz), 8.65 (1H, d, J=5.2Hz), 8.71 (1H, s).

実施例 6 5 6

N 6-メチル-4-(3-クロロ-4-(((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-((2R)-2-ヒドロキシ-3-(1-ピロリジノ)プロボキシ)-6-キノリンカルボキサミド

N 6-メチル-4-(3-クロロ-4-(((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-ヒドロキシ-6-キノリンカルボキサミド(143mg, 0.345mmol)から、実施例 6 5 5と同様な手法により表記化合物(94.8mg, 0.175mmol, 50.7%)を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.06 (3H, t, J=7.2Hz), 1.67 (4H, m), 2.40-2.60 (5H, m), 2.66 (1H, dd, J=6.4, 12.4Hz), 2.85 (3H, d, J=4.8Hz), 3.12 (2H, m), 4.06 (1H, m), 4.16 (1H, dd, J=6.0, 10.0Hz), 4.33 (1H, dd, J=3.2, 10.0Hz), 5.23 (1H, d, J=5.2Hz), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 6.98 (1H, m), 7.21 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.47 (1H, d, J=2.8Hz), 7.53 (1H, s), 8.05 (1H, s), 8.25 (1H, d, J=8.8Hz), 8.50 (1H, q, J=4.8Hz), 8.65 (1H, d, J=5.2Hz), 8.71 (1H, s).

実施例 6 5 7

N-シクロプロピル-N'-(4-(6-(4-(2-ジエチルアミノエトキシ)-フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル)ウレア

N-シクロプロピル-N'-(4-(6-(4-(2-ジエチルアミノエトキシ)-フェニル)-7-(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル)ウレア 65 mg をテトラヒドロフラン 2 ml に溶かしテトラブチルアンモニウムフロリド(テトラヒドロフラン 1 M 溶液)を 0.5 ml 滴下して、3 時間リフラスクした。室温に戻して水を加え攪拌し、析出した結晶を濾取して水、及びエーテ

ルーヘキサン= 1 : 1 で洗い減圧乾燥して表題化合物 25 mg を得た。

MS Spectrum(ESI):519(M+1),

¹H-NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 0.38-0.43(2H,m), 0.62-0.68(2H,m), 0.99(6H,t, J=7.3Hz) 2.53-2.61(5H,m), 2.80(2H,t, J=6.9Hz), 4.08(2H,t, J=6.9Hz), 6.79-6.84(1H,m), 6.91(1H, s), 7.01-7.07(3H,m), 7.26(1H, dd, J=2.9, 11.2Hz), 7.88(2H, d, J=9.0Hz), 8.05-8.16(1H,m), 8.18(1H, brs), 8.28(1H,s), 12.68(1H, brs)

中間体は以下のように合成した。

製造例 657-1

6-(4-ベンジルオキシフェニル)-4-(3-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)-7-(トリメチルシラニルエトキシメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン

6-(4-ベンジルオキシフェニル)-4-クロロ-7-(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン 490 mg に 3-フルオロ-4-ニトロフェノール 248 mg、2,6-ルチジン 0.208 ml、N-メチルピロリジン 1 ml を加え 130℃にて 24 時間攪拌した。その後室温に戻して、水を加え酢酸エチル-テトラヒドロフラン混合溶媒にて分液抽出し有機層を飽和食塩水で洗い硫酸ナトリウムにて乾燥し、濃縮してNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル）に付し、表題化合物 472 mg を得た。

¹H-NMR Spectrum: (DMSO-d₆) -0.08(9H,s), 0.87(2H, t, J=7.4Hz), 3.63(2H, t, J=7.4Hz), 5.20(2H, s), 5.61(2H, s), 6.83(1H, s), 7.00-7.80(11H,m), 8.30(1H, t, J=8.6Hz), 8.40(1H,s).

製造例 657-2

4-(6-(4-ベンジルオキシフェニル)-7-(トリメチルシラニルエトキシメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニルアミン

6-(4-ベンジルオキシフェニル)-4-(3-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)-7-(トリメチルシラニルエトキシメチル)-7H-ピロロ[2,3-

—d] ピリミジン 470mg に鉄粉 400mg、塩化アンモニウム 1g、エタノール 20ml、テトラヒドロフラン 10ml、水 10ml を加え 85℃にて 3 時間攪拌した。室温に戻した後、セライト濾過し、濾液に酢酸エチル、水を加え分液抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥、綿栓濾過、濃縮して NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン—酢酸エチル）に付し、表題化合物 263mg を得た。

MS Spectrum(ESI):557(M+1).

¹H-NMR Spectrum: (DMSO-d₆) -0.09(9H,s), 0.85(2H, t, J=8.9Hz), 3.61(2H, t, J=8.9Hz), 5.09-5.13(2H,m), 5.19(2H, s), 5.59(2H, s), 6.60(1H, s), 6.79-6.73(2H,m), 7.03(1H, d, J=11.5Hz), 7.16(2H, d, J=9.6Hz), 7.32-7.50(5H,m), 7.70(2H, d, J=9.6Hz), 8.40(1H,s).

製造例 657-3

N—(4—(6—(4—ベンジルオキシフェニル)—7—(2—トリメチルシラニルエトキシメチル)—7H—ピロロ[2,3-d]ピリミジン—4—イルオキシ)—2—フルオロフェニル)—N′—シクロプロピルウレア

4—[6—(4—ベンジルオキシフェニル)—7—(トリメチルシラニルエトキシメチル)—7H—ピロロ[2,3-d]ピリミジン—4—イルオキシ]—2—フルオロフェニルアミン 261mg をジメチルホルムアミド 3ml に溶かし、ピリジン 0.053ml、クロロ炭酸フェニル 0.082ml を加え室温で 2 時間攪拌した後、シクロプロピルアミン 0.081ml を加え終夜攪拌した。水を加え、酢酸エチルにて分液抽出し、有機層を飽和食塩水で洗い、硫酸ナトリウムにて乾燥、濃縮してシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン—酢酸エチル）に付し、表題化合物 265mg を得た。

¹H-NMR Spectrum: (DMSO-d₆) -0.09(9H,s), 0.38-0.43(2H,m), 0.60-0.70(2H,m), 0.87(2H, t, J=7.5Hz), 2.50-2.60(1H,m), 3.61(2H, t, J=7.5Hz), 5.20(2H, s), 5.60(2H, s), 6.61(1H, s), 6.68-6.72(1H,m), 7.04(1H, d, J=8.3Hz), 7.18(2H, d, J=9.0Hz), 7.28(1H, dd, J=3.4, 11.7Hz), 7.32-7.53(5H,m), 7.72(2H, d, J=9.0Hz), 8.10(1H, t, J=8.2Hz), 8.18(1H, brs), 8.40(1H,s).

製造例 6 5 7-4

N-シクロプロピル-N'-(2-フルオロ-4-(6-(4-ヒドロキシフェニル)-7-(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ)フェニル)ウレア

1-(4-(6-(4-ベンジルオキシフェニル)-7-(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル)-3-シクロプロピルウレア 263 mg をエタノール 7 ml、テトラヒドロフラン 3 ml に溶かし、酸化白金 30 mg を加え、室温、常圧下で水素雰囲気下に終夜撹拌した後、セライト濾過して、減圧濃縮した。残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル）に付し、表題化合物 160 mg を得た。

¹H-NMR Spectrum: (DMSO-d₆) -0.08(9H,s), 0.39-0.43(2H,m), 0.61-0.68(2H,m), 0.86(2H, t, J=7.5Hz), 2.50-2.60(1H,m), 3.61(2H, t, J=7.5Hz), 5.58(2H, s), 6.63(1H, s), 6.78-6.82(1H,m), 6.90(2H, d, J=8.6Hz), 7.01-7.07(1H, m), 7.28(1H, dd, J=3.3, 11.9Hz), 7.60(2H, d, J=8.6Hz), 8.06-8.13(1H, m), 8.19(1H,brs), 8.40(1H,s).

製造例 6 5 7-5. N-シクロプロピル-N'-(4-(6-(4-(2-ジエチルアミノエトキシ)-フェニル)-7-(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル)ウレア

N-シクロプロピル-N'-(2-フルオロ-4-(6-(4-ヒドロキシフェニル)-7-(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ)-2-フェニル)ウレア 100 mg をジメチルホルムアミド 1 ml に溶かし 2-クロロエチルジエチルアミン塩酸塩 110 mg、炭酸カリウム 126 mg を加え、80℃で15時間撹拌した。その後室温に戻して水を加え酢酸エチル-テトラヒドロフラン混合溶媒にて分液抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い、硫酸ナトリウムにて乾燥し、濃縮してNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル）に付し、表題化合物 67 mg を得た。

MS Spectrum(ESI):649(M+1).

実施例 6 5 8

N-シクロプロピル-N'-(2-フルオロ-4-(6-(4-((2R)-2-ヒドロキシ-3-ピロリジン-1-イルプロポキシ)-フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ)-フェニル)ウレア

N-シクロプロピル-N'-(2-フルオロ-4-(6-(4-((2R)-2-ヒドロキシ-3-ピロリジノプロポキシ)-フェニル)-7-(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ)-フェニル)ウレア 63mg から実施例 6 5 7 と同様の方法で表題化合物 30mg を得た。

MS Spectrum(ESI):547(M+1),

¹H-NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 0.38-0.43(2H,m), 0.60-0.69(2H,m), 1.65-1.72(4H,m), 2.45-2.70(7H,m, covered by DMSO peak), 3.90-4.10(3H,m), 4.96(1H, brs) 6.91(1H, s), 6.76-6.80(1H,m), 7.01-7.07(3H,m), 7.26(1H, dd, J=10.9, 2.4Hz), 7.88(2H, d, J=9.1Hz), 8.06-8.14(1H, m), 8.15(1H, brs), 8.28(1H, s), 12.60(1H, brs)

中間体は以下のように合成した。

製造例 6 5 8-1

N-シクロプロピル-N'-(2-フルオロ-4-(6-(4-((2R)-2-ヒドロキシ-3-ピロリジノプロポキシ)フェニル)-7-(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ)フェニル)ウレア

N-シクロプロピル-N'-(2-フルオロ-4-(6-(4-ヒドロキシフェニル)-7-(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ)フェニル)ウレア 89mg をジメチルホルムアミド 2ml に溶かし p-トルエンスルホン酸 (2R)-(-)-グリシジルエステル 111mg (3当量)、炭酸カリウム 112mg (5当量) を加え、65℃で終夜攪拌した。その後室温に戻して静置し、上澄みをデカンテーションした。(ジメチルホルムアミド 1.8ml 分) そこへピロリジン 0.1ml を加え、

65℃で3時間攪拌した。その後水を加え酢酸エチル-テトラヒドロフランにて分液抽出した。有機層を濃縮してNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル）に付し、表題化合物63mgを得た。

MS Spectrum(ESI):677(M+1).

実施例 659

N-シクロプロピル-N'-(4-(6-(4-(3-ジエチルアミノ-(2R)-2-ヒドロキシプロポキシ)-フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル)ウレア

N-シクロプロピル-N'-(4-(6-(4-(3-ジエチルアミノ-(2R)-2-ヒドロキシプロポキシ)-フェニル))-7-(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル)ウレア5mgから実施例657と同様の方法で表題化合物1mgを得た。

MS Spectrum(ESI):549(M+1).

中間体は以下のように合成した。

製造例 659-1

N-シクロプロピル-N'-(4-(6-(4-(3-ジエチルアミノ-(2R)-2-ヒドロキシプロポキシ)-フェニル))-7-(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル)ウレア

N-シクロプロピル-N'-(2-フルオロ-4-(6-(4-ヒドロキシフェニル)-7-(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ)-2-フェニル)ウレア89mgをジメチルホルムアミド2mlに溶かしp-トルエンスルホン酸(2R)-(-)-グリシジルエステル111mg(3当量)、炭酸カリウム112mg(5当量)を加え、65℃で終夜攪拌した。その後室温に戻して静置し、上澄みをデカンテーションした。(ジメチルホルムアミド0.2ml分)そこへテトラヒドロフラン1ml、ジエチルアミン0.4mlを加え、65℃で30時間攪拌した。その後水を加え酢酸エチル-テトラヒドロフランにて分液抽出した。有機層を濃縮してNHシ

リカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン—酢酸エチル）に付し、表題化合物 5 mg を得た。

MS Spectrum(ESI):679(M+1).

実施例 6 6 0

7-(ベンジルオキシ)-4-(3-クロロ-4-((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-6-キノリンカルボキシリック アシド

メチル 7-(ベンジルオキシ)-4-(3-クロロ-4-((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-6-キノリンカルボキシレート (2.218g, 4.28mmol) にメタノール(30ml)、2 規定水酸化ナトリウム水溶液(10ml)を加え、60℃にて 1 時間攪拌した。反応液を室温まで放冷し、1 規定塩酸を加えて中和後、メタノールを留去し、析出した淡褐色結晶をろ取、十分水洗後、70℃にて乾燥し、表記化合物(2.121g, 4.21mmol, 98.3%)を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.43 (2H, m), 0.67 (2H, m), 2.57 (1H, m), 5.40 (2H, s), 6.56 (1H, d, J=5.2Hz), 7.21 (1H, d, J=2.8Hz), 7.26 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.32-7.44 (3H, m), 7.51 (1H, d, J=2.8Hz), 7.56 (2H, d, J=6.8Hz), 7.60 (1H, s), 8.00 (1H, s), 8.28 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 8.57 (1H, s), 8.69 (1H, d, J=5.2Hz).

実施例 6 6 1

N 6-メチル-7-(ベンジルオキシ)-4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-6-キノリンカルボキサミド

7-(ベンジルオキシ)-4-(3-クロロ-4-((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-6-キノリンカルボキシリック アシド (1.056g, 2.10mmol) をジメチルホルムアミド(10ml)に窒素雰囲気下に溶解させ、40%メチルアミン—メタノール溶液(2ml), トリエチルアミン(1ml), (1H—1, 2, 3-ベンゾトリアゾール—1-イルオキシ) (トリ (ジメチルアミノ)) フォスフォニウム ヘキサフルオロフォスフェート (1.11g, 2.52mmol) を順次室温にて加えた後、6 時間攪拌した。反応液に水を加えて結晶を析出させ、ろ取、十分水洗後、70℃にて乾燥することにより、表記化合物 (988mg, 1.91mmol, 91.2%)

を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 2.56 (1H, m), 2.82 (3H, d, J=4.4Hz), 5.42 (2H, s), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 7.18 (1H, d, J=2.8Hz), 7.21 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.30 -7.55 (7H, m), 7.96 (1H, s), 8.25 (1H, d, J=8.8Hz), 8.38 (1H, q, J=4.4Hz), 8.49 (1H, s), 8.62 (1H, d, J=5.2Hz).

実施例 6 6 2

N 6-エチル-7-(ベンジルオキシ)-4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-6-キノリンカルボキサミド

7-(ベンジルオキシ)-4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-6-キノリンカルボキシリック アシド (1.056g, 2.10mmol) と 2 Mエチルアミン-テトラヒドロフラン溶液から、実施例 6 6 1 と同様な手法により表記化合物 (1.022g, 1.92mmol, 91.8%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 1.04 (3H, t, J=7.2Hz), 2.56 (1H, m), 3.25 -3.31 (2H, m), 5.39 (2H, s), 6.52 (1H, d, J=5.2Hz), 7.18 (1H, d, J=2.8Hz), 7.22 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.32 -7.44 (3H, m), 7.47 (1H, d, J=2.8Hz), 7.56 (2H, d, J=7.2Hz), 7.59 (1H, s), 7.97 (1H, s), 8.26 (1H, d, J=8.8Hz), 8.34 (1H, t, J=7.2Hz), 8.49 (1H, s), 8.64 (1H, d, J=5.2Hz).

実施例 6 6 3

N 6-メチル-4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-ヒドロキシ-6-キノリンカルボキサミド

N 6-メチル-7-(ベンジルオキシ)-4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-6-キノリンカルボキサミド (983mg, 1.90mmol) から実施例 8 3 と同様な手法により、表記化合物 (811mg, 1.90mmol, 定量的) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 2.56 (1H, m), 2.85 (3H, s), 6.32 (1H, br), 7.18 -7.24 (4H, m), 7.45 (1H, s), 7.96 (1H, s), 8.25 (1H, d, J=9.2Hz), 8.51 (1H, m), 8.81 (1H, s).

実施例 6 6 4

N 6-エチル-4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-ヒドロキシ-6-キノリンカルボキサミド

N 6-エチル-7-(ベンジルオキシ)-4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-6-キノリンカルボキサミド(1.016g, 1.91mmol) から実施例 8 3 と同様な手法により、表記化合物(845mg, 1.91mmol, 定量的)を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 1.16 (3H, t, J=7.2Hz), 2.56 (1H, m), 3.36 (2H, m), 6.41 (1H, d, J=5.2Hz), 7.15-7.35 (4H, m), 7.49 (1H, d, J=2.4Hz), 7.97 (1H, s), 8.27 (1H, dd, J=4.0, 9.2Hz), 8.60 (1H, d, J=5.2Hz), 8.88 (1H, s), 12.68 (1H, br).

実施例 6 6 5

N 6-メチル-4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-(3-(1-ピロリジノ)プロポキシ)-6-キノリンカルボキサミド

N 6-メチル-4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-ヒドロキシ-6-キノリンカルボキサミド(213.4mg, 0.50mmol) と 1-(3-クロロプロピル)ピロリジン ヒドロクロリド から、実施例 7 と同様の手法により表記化合物(78.4mg, 0.146mmol, 29.1%)を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 1.68 (4H, m), 1.99 (2H, m), 2.44 (4H, m), 2.54-2.59 (3H, m), 2.83 (3H, d, J=4.8Hz), 4.28 (2H, m), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 7.18 (1H, d, J=2.8Hz), 7.22 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.47 (1H, d, J=2.8Hz), 7.49 (1H, s), 7.96 (1H, s), 8.24-8.27 (2H, m), 8.53 (1H, s), 8.64 (1H, d, J=5.2Hz).

実施例 6 6 6

N 6-エチル-4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-(3-(1-ピロリジノ)プロポキシ)-6-キノリンカルボキサミド

N 6-エチル-4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-ヒドロキシ-6-キノリンカルボキサミド (213.4mg, 0.50mmol) と 1-(3-クロロプロピル)ピロリジン ヒドロクロリド から、実施例 7 と同様の手法により表記化合物 (85.0mg, 0.154mmol, 30.8%) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 1.16 (3H, t, J=7.2Hz), 1.68 (4H, m), 2.00 (2H, m), 2.44 (4H, m), 2.53 -2.60 (3H, m), 3.32-3.36 (2H, m), 4.27 (2H, m), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 7.18 (1H, d, J=2.8Hz), 7.22 (1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.47 (1H, d, J=2.8Hz), 7.48 (1H, s), 7.96 (1H, s), 8.24-8.27 (2H, m), 8.51 (1H, s), 8.64 (1H, d, J=5.2Hz).

実施例 6 6 7

N 6-メチル-4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-((2R)オキシラン-2-イル)メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

N 6-メチル-4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-ヒドロキシ-6-キノリンカルボキサミド (426.9mg, 1.00mmol) と (2R)オキシラン-2-イルメチル 4-メチル-1-ベンゼンスルフォネートから、実施例 7 と同様の手法により表記化合物 (230.0mg, 0.476mmol, 47.6%) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 2.56 (1H, m), 2.79-2.90 (2H, m), 2.84 (3H, d, J=4.4Hz), 3.47 (1H, m), 4.16 (1H, dd, J=6.0, 11.6Hz), 4.63 (1H, dd, J=2.4, 11.6Hz), 6.52 (1H, d, J=5.2Hz), 7.18 (1H, d, J=2.8Hz), 7.22 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.47 (1H, d, J=2.8Hz), 7.54 (1H, s), 7.97 (1H, s), 8.24-8.28 (2H, m), 8.53 (1H, s), 8.65 (1H, d, J=5.2Hz).

実施例 6 6 8

N 6-エチル-4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-((2R)オキシラン-2-イル)メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

N 6-エチル-4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル

ル) アミノ) フェノキシ) —7—ヒドロキシ—6—キノリンカルボキサミド) (440.9mg, 1.00mmol) と (2 R) オキシラン—2—イルメチル 4—メチル—1—ベンゼンスルフォネートから、実施例 7 と同様の手法により表記化合物(235.4mg, 0.474mmol, 47.4%) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm): 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 1.15 (3H, t, J=7.2Hz), 2.56 (1H, m), 2.82 (1H, m), 2.89 (1H, m), 3.28 -3.36 (2H, m), 3.48 (1H, m), 4.17 (1H, dd, J=2.0, 11.2Hz), 4.62 (1H, dd, J=2.4, 11.2Hz), 6.52 (1H, d, J=5.2Hz), 7.18 (1H, d, J=2.8Hz), 7.22 (1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.47 (1H, d, J=2.8Hz), 7.53 (1H, s), 7.97 (1H, s), 8.24 -8.30 (2H, m), 8.52 (1H, s), 8.65 (1H, d, J=5.2Hz).

実施例 6 6 9

N 6—メチル—4—(3—クロロ—4—(((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ)—7—((2 R)—2—ヒドロキシ—3—(1—ピロリジノ) プロポキシ)—6—キノリンカルボキサミド

N 6—メチル—4—(3—クロロ—4—(((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ)—7—((2 R) オキシラン—2—イル) メトキシ—6—キノリンカルボキサミド (225mg, 0.466mmol) を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン(5.0ml)に溶解させ、ピロリジン(1.0ml)を加え、室温にて一晩攪拌した。反応液を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル: メタノール=95:5) に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルから結晶を析出させてろ取、通風乾燥することにより、表記化合物 (164.5mg, 0.297mmol, 63.7%) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm): 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 1.67 (4H, m), 2.48-2.59 (6H, m), 2.66 (1H, dd, J=6.4, 12.0Hz), 2.85 (3H, d, J=4.8Hz), 4.05 (1H, m), 4.16 (1H, dd, J=6.0, 10.0Hz), 4.34 (1H, d d, J=3.2, 10.0Hz), 5.24 (1H, d, J=4.8Hz), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 7.18 -7.25 (2H, m), 7.48 (1H, d, J=2.8Hz), 7.54 (1H, s), 7.97 (1H, s), 8.26 (1H, d, J=9.2Hz), 8.50 (1H, q, J=4.8Hz), 8.65 (1H, d, J=5.2Hz), 8.71 (1H, s).

実施例 6 7 0

N 6-エチル-4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-((2R)-2-ヒドロキシ-3-(1-ピロリジノ)プロポキシ)-6-キノリンカルボキサミド

N 6-エチル-4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-((2R)オキシラン-2-イル)メトキシ-6-キノリンカルボキサミド (230mg, 0.463mmol) から実施例 669 と同様な手法により、表記化合物 (146.0mg, 0.257mmol, 55.5%) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 1.16 (3H, t, J=7.2Hz), 1.67 (4H, m), 2.47-2.58 (6H, m), 2.68 (1H, dd, J=6.8, 12.0Hz), 3.30-3.40 (2H, m), 4.04 (1H, m), 4.19 (1H, dd, J=5.6, 9.6Hz), 4.33 (1H, dd, J=3.2, 9.6Hz), 5.18 (1H, d, J=4.8Hz), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 7.18-7.25 (2H, m), 7.48 (1H, d, J=2.8Hz), 7.52 (1H, s), 7.97 (1H, s), 8.26 (1H, d, J=9.2Hz), 8.53 (1H, m), 8.65 (1H, d, J=5.2Hz), 8.71 (1H, s).

実施例 670-1

N-(4-((6-シアノ-7-((1-メチル-4-ピペリジル)メトキシ)-4-キノリル)オキシ)-2-フルオロフェニル)-N'-シクロプロピルウレア

N-(4-((6-シアノ-7-(4-ピペリジルメトキシ)-4-キノリル)オキシ)-2-フルオロフェニル)-N'-シクロプロピルウレア 320mg をテトラヒドロフラン 20ml に懸濁しホルムアルデヒド (37% 水溶液) 1ml、酢酸 80mg、ついでナトリウムトリアセトキシボロハイドライド 280mg を室温攪拌下で加えた。20分攪拌した後、2N 水酸化ナトリウム水溶液と酢酸エチルを加え抽出した。抽出液を NH type シリカゲルを敷いたグラスフィルターに通し、酢酸エチル：メタノール=20：1の混合溶媒でシリカゲルを良く洗った。有機溶媒を合わせ減圧留去した。残さに酢酸エチルを加え濾取し 130mg の淡黄色固体を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.35-0.45 (2H, m), 0.59-0.69 (2H, m), 1.32-1.46 (2H, m), 1.71-1.89 (5H, m), 2.14 (3H, s), 2.49-2.59 (1H, m), 2.74-2.84 (2H, m), 4.12 (2H, d, J= 5.2Hz), 6.56 (1H, d, J= 5.2Hz), 6.80 (1H, s), 7.07 (1H, d, J= 9.2Hz), 7.31 (1H, d, J= 11.2Hz), 7.55 (1H, s), 8.16-8.27 (2H, m), 8.69

(1H, s), 8.70 (1H, d, J= 5.2Hz).

中間体は以下のようにして得た。

製造例 670-1-1

tert-ブチル 4-(((4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-6-シア
ノ-7-キノリル)オキシ)メチル)-1-ピペリジンカルボキシレート

4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-7-ヒドロキシ-6-キノリ
ンカルボニトリル 500mg、tert-ブチル 4-(プロモメチル)-1-ピペリジ
ンカルボキシレート 550mg、炭酸カリウム 700mg、ジメチルホルムアミド 5ml
を 60°C で 2 時間攪拌した。水と酢酸エチルを加え抽出し、抽出液を硫酸マグネシ
ウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液にシリカゲルを加え、減圧留去して吸
着させた。シリカゲルを詰めたドライカラムに反応液を吸着させたシリカゲルを
充填しカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル= 1 : 1 ついで 1 : 2
ついで 1 : 3 ついで酢酸エチル）を行った。423mg の褐色油状物を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.20-1.32 (2H, m), 1.39 (9H, s), 1.75 -1.83 (2H, m),
1.98-2.10 (1H, m), 2.67-2.88 (2H, m), 3.94-4.05 (2H, m), 4.15 (2H, d, J=
6.4Hz), 5.25 (2H, bs), 6.51 (1H, d, J= 5.2Hz), 6.83 -6.88 (2H, m), 7.06-7.7.11
(1H, m), 7.55 (1H, s), 8.69 (1H, s) , 8.70 (1H, d, J= 5.2Hz).

製造例 670-1-2

tert-ブチル 4-(((6-シアノ-4-(3-フルオロ-4-((フェノキシカ
ルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-キノリル)オキシ)メチル)-1-ピペ
リジンカルボキシレート

tert-ブチル 4-(((4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-6-シ
アノ-7-キノリル)オキシ)メチル)-1-ピペリジンカルボキシレート 523mg、
ピリジン 0.17ml、テトラヒドロフラン 10ml を氷冷攪拌し、フェニル クロロホ
ルメートを滴下した。滴下終了後すぐに冷浴を除き、室温に戻した。15 分攪拌し
た後水と酢酸エチルを加え抽出した。抽出液にシリカゲルを加え溶媒を減圧留去
して吸着させた。シリカゲルを詰めたドライカラムに反応液を吸着させたシリカ
ゲルを充填しカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル= 1 : 1 ついで
1 : 2 ついで酢酸エチル）で精製した。黄色粉末 490mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.20-1.32 (2H, m), 1.39 (9H, s), 1.75-1.83 (2H, m), 1.98-2.10 (1H, m), 2.70-2.85 (2H, m), 3.95-4.04 (2H, m), 4.16 (2H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 6.64 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 7.16-7.28 (4H, m), 7.38-7.46 (3H, m), 7.59 (1H, s), 7.80 (1H, dd, $J=8.8\text{Hz}$, 8.8Hz), 8.72 (1H, s), 8.75 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 10.02 (1H, brs).

製造例 670-1-3

tert-ブチル 4-(((6-シアノ-4-(4-((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)-3-フルオロフェノキシ)-7-キノリル)オキシ)メチル)-1-ピペリジンカルボキシレート

tert-ブチル 4-(((6-シアノ-4-(3-フルオロ-4-((フェノキシカルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-キノリル)オキシ)メチル)-1-ピペリジンカルボキシレート 490mg、シクロプロピルアミン 0.72ml、テトラヒドロフラン 5ml を 60°C で 35 分攪拌した。反応溶液にシリカゲルを加え溶媒を減圧留去して吸着させた。シリカゲルを詰めたドライカラムに反応液を吸着させたシリカゲルを充填しカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：メタノール=20：1）で精製した。淡黄色固体 340mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 0.37-0.44 (2H, m), 0.59-0.69 (2H, m), 1.29-1.32 (2H, m), 1.39 (9H, s), 1.77-1.84 (2H, m), 1.99-2.11 (1H, m), 2.39-2.59 (1H, m), 2.59-2.87 (2H, m), 3.96-4.04 (2H, m), 4.16 (2H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 6.57 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 6.80 (1H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 7.05-7.11 (1H, m), 7.31 (1H, dd, $J=12.0\text{Hz}$, 2.8Hz), 7.58 (1H, s), 8.19-8.27 (2H, m), 8.71 (1H, s), 8.73 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$)

製造例 670-1-4

N-(4-((6-シアノ-7-(4-ピペリジルメトキシ)-4-キノリル)オキシ)-2-フルオロフェニル)-N'-シクロプロピルウレア

tert-ブチル 4-(((6-シアノ-4-(4-((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)-3-フルオロフェノキシ)-7-キノリル)オキシ)メチル)-1-ピペリジンカルボキシレート 340mg にトリフルオロ酢酸 5ml を加え室温で 7 分攪拌した。反応溶液に飽和重曹水と酢酸エチルを加え抽出した。酢酸エチル層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し溶媒

を減圧留去して 320mg の淡黄色固体を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 0.37-0.44 (2H, m), 0.59-0.69 (2H, m), 1.47-1.59 (2H, m), 1.92-2.02 (2H, m), 2.14-2.25 (1H, m), 2.47-2.57 (3H, m), 2.87-2.98 (2H, m), 4.19 (2H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 6.59 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 6.88 (1H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 7.05-7.10 (1H, m), 7.31 (1H, dd, $J=12.0\text{Hz}$, 2.8Hz), 7.63 (1H, s), 8.11 (1H, dd, $J=9.2\text{Hz}$, 9.2Hz), 8.28 (1H, s), 8.73 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 8.74 (1H, s).

実施例 6 7 1

4-(4-(3-エチルウレイド)-3-フルオロフェノキシ)-7-メトキシキノリン-6-カルボキシリック アシッド メチルエステル

実施例 1 1 と同様にしてフェニル N-(2-フルオロ-4-(7-メトキシ-6-メトキシカルボニル-4-キノリル)オキシフェニル)カルバメート (0.9 g) をジメチルスルフォキシド中、室温でエチルアミンで処理して表記化合物 (0.6 g) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.05 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 3.07-3.15 (2H, m), 3.85 (3H, s), 3.96 (3H, s), 6.52 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 6.58 (1H, t, $J=5.2\text{Hz}$), 7.04-7.08 (1H, m), 7.31 (1H, dd, $J=2.8\text{Hz}$, $J=12\text{Hz}$), 7.51 (1 H, s), 8.21 (1H, t, $J=9.2\text{Hz}$), 8.33 (1H, br s), 8.55 (1H, s), 8.67 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$).

中間体は、以下のように合成した。

製造例 6 7 1-1

メチル 4-(4-ニトロ-3-フルオロフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシレート

製造例 7 と同様の操作により、4-クロロ-7-メトキシ-6-メトキシカルボニルキノリン (2.51 g) からメチル 4-(4-ニトロ-3-フルオロフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシレート (2.44 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.83 (3H, s), 3.99 (3H, s), 6.93 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 7.30-7.33 (1H, m), 7.58 (1H, m), 7.65-7.69 (1H, m), 8.27-8.31 (1H, m), 8.44 (1H, s), 8.81 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$).

製造例 6 7 1-2

メチル 4- (4-アミノ-3-フルオロフェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキシレート

製造例 8 と同様の操作により、メチル 4- (4-ニトロ-3-フルオロフェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキシレート (2.40 g) からメチル 4- (4-アミノ-3-フルオロフェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキシレート (1.54 g) を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.84 (3H, s), 3.95 (3H, s), 5.21 (2H, brd), 6.46 (1H, d, J=5.1Hz), 6.85 -6.86 (2H, m), 7.09 (1H, d, J=11.9Hz), 7.49 (1H, s), 8.55 (1H, s), 8.65 (1H, d, J=5.1Hz).

製造例 671-3

フェニル N- (2-フルオロ-4- (7-メトキシ-6-メトキシカルボニル-4-キノリル) オキシフェニル) カルバメート

製造例 17 と同様の操作により、メチル 4- (4-アミノ-3-フルオロフェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキシレート (1.50 g) から、フェニル N- (2-フルオロ-4- (7-メトキシ-6-メトキシカルボニル-4-キノリル) オキシフェニル) カルバメート (1.87 g) を得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm) : 3.98 (3H, s), 4.05 (3H, s), 6.49 (1H, d, J=5.3Hz), 7.03 -7.05 (2H, m), 7.22 -7.28 (4H, m), 7.50 (1H, s), 8.25 (1H, brs), 8.67 (1H, d, J=5.1Hz), 8.77 (1H, s).

実施例 672

4- (4- (3-シクロプロピルウレイド) -3-フルオロフェノキシ) -7-メトキシキノリン-6-カルボキシリック アシッド メチルエステル

実施例 11 と同様にしてフェニル N- (2-フルオロ-4- (7-メトキシ-6-メトキシカルボニル-4-キノリル) オキシフェニル) カルバメート (0.9 g) をジメチルスルフォキシド中、室温でシクロプロピルアミンで処理して表記化合物 (0.5 g) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.37-0.41 (2H, m), 0.60-0.66 (2H, m), 2.51-2.57 (1H, m), 3.47 (3H, s), 3.59 (3H, s), 6.52 (1H, d, J=5.6Hz), 6.79-6.82 (1H, m), 7.05-7.10 (1H, m), 7.32 (1H, dd, J=2.8Hz, J=11.6Hz), 7.51

(1H, s), 8.17-8.24 (2H, m), 8.55 (1H, s), 8.30 (1H, d, J=5.6Hz).

実施例 6 7 3.

4-(4-(3-エチルウレイド)-3-フルオロフェノキシ)-7-メトキシキノリン-6-カルボキシリック アシッド

実施例 6 3 3 と同様にして 4-(4-(3-エチルウレイド)-3-フルオロフェノキシ)-7-メトキシキノリン-6-カルボキシリック アシッド メチルエステル (600 mg) を加水分解し、表記化合物 (210 mg) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.05 (3H, t, J=7.2Hz), 3.07-3.15 (2H, m), 3.96 (3H, s), 6.54 (1H, d, J=5.2Hz), 6.77 (1H, t, J=5.6Hz), 7.03-7.09 (1H, m), 7.31 (1H, dd, J=2.4Hz, J=11.6Hz), 7.50 (1H, s), 8.21 (1H, t, J=9.2 Hz), 8.45 (1H, br s), 8.56 (1H, s), 8.67 (1H, d, J=5.2Hz).

実施例 6 7 4

4-(4-(3-シクロプロピルウレイド)-3-フルオロフェノキシ)-7-メトキシキノリン-6-カルボキシリック アシッド

実施例 6 3 3 と同様にして 4-(4-(3-シクロプロピルウレイド)-3-フルオロフェノキシ)-7-メトキシキノリン-6-カルボキシリック アシッド メチルエステル (500 mg) を加水分解し、表記化合物 (220 mg) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.38-0.43 (2H, m), 0.61-0.67 (2H, m), 2.51-2.58 (1H, m), 3.95 (3H, s), 6.52 (1H, d, J=5.2Hz), 6.83 (1H, d, J=2.8Hz), 7.05-7.09 (1H, m), 7.31 (1H, dd, J=2.4Hz, J=11.6Hz), 7.47 (1H, s), 8.20 (1H, t, J=9.2 Hz), 8.22-8.26 (1H, m), 8.46 (1H, s), 8.65 (1H, d, J=5.2Hz).

実施例 6 7 5

4-(4-(3-エチルウレイド)-3-フルオロフェノキシ)-7-メトキシキノリン-6-カルボキシリック アシッド メトキシアミド

実施例 6 3 4 と同様にして 4-(4-(3-エチルウレイド)-3-フルオロフェノキシ)-7-メトキシキノリン-6-カルボキシリック アシッド (65 mg) をメトキシルアミン、トリエチルアミン、ベンゾトリアゾール-1-イル

オキシトリス（ジメチルアミノ）ホスホニウムヘキサフルオロホスフェートで処理し、表記化合物（21 mg）を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm): 1.05 (3H, t, J=7.2Hz), 3.08 -3.15 (2H, m), 3.73 (3H, s), 3.97 (3H, s), 6.52 (1H, d, J=5.2Hz), 6.56 -6.61 (1H, m), 7.02-7.07 (1H, m), 7.30 (1H, dd, J=2.4Hz, J=11.6Hz), 7.48 (1H, s), 8.22 (1H, t, J=9.2 Hz), 8.33 (1H, br s), 8.41 (1H, s), 8.65 (1H, d, J=5.2Hz), 11.44 (1H, br s).

実施例 6 7 6

4 - (4 - (3 - エチルウレイド) - 3 - フルオロフェノキシ) - 7 - メトキシキノリン - 6 - カルボキシリック アシッド cis - (2 - フルオロシクロプロピル) アミド

実施例 6 3 4 と同様にして 4 - (4 - (3 - エチルウレイド) - 3 - フルオロフェノキシ) - 7 - メトキシキノリン - 6 - カルボキシリック アシッド (20 mg) を cis - 2 - フルオロシクロプロピルアミン、トリエチルアミン、ベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシトリス（ジメチルアミノ）ホスホニウムヘキサフルオロホスフェートで処理し、表記化合物（9 mg）を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm): 1.05 (3H, t, J=7.2Hz), 1.04 -1.18 (2H, m), 2.87-2.95 (1H, m), 3.08-3.15 (2H, m), 3.99 (3H, s), 4.69 -4.74 (0.5H, m), 4.86-4.90 (0.5H, m), 6.52 (1H, d, J=5.2Hz), 6.58 (1H, t, J=5.2Hz), 7.02 -7.07 (1H, m), 7.30 (1H, dd, J=2.4Hz, J=11.6Hz), 7.51 (1H, s), 8.21 (1H, t, J=9.2 Hz), 8.31-8.35 (1H, m), 8.45 (1H, d, J=4Hz), 8.50 (1 H, s), 8.65 (1H, d, J=5.2Hz).

実施例 6 7 7

4 - (4 - (3 - エチルウレイド) - 3 - フルオロフェノキシ) - 7 - メトキシキノリン - 6 - カルボキシリック アシッド (2 - エトキシエチル) - アミド

実施例 6 3 4 と同様にして 4 - (4 - (3 - エチルウレイド) - 3 - フルオロフェノキシ) - 7 - メトキシキノリン - 6 - カルボキシリック アシッド (50 mg) をエトキシエチルアミン、トリエチルアミン、ベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシトリス（ジメチルアミノ）ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート

で処理し、表記化合物（18 mg）を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.05 (3H, t, J=7.2Hz), 1.13 (3H, t, J=7.2Hz), 3.07-3.15 (2H, m), 3.46-3.57 (6H, m), 4.02 (3H, s), 6.52 (1H, d, J=5.2Hz), 6.58 (1H, t, J=5.2Hz), 7.02-7.07 (1H, m), 7.30 (1H, dd, J=2.4Hz, J=11.6Hz), 7.51 (1H, s), 8.21 (1H, t, J=9.2 Hz), 8.31-8.35 (1H, m), 8.44 (1H, t, J=5.2Hz), 8.61 (1H, s), 8.65 (1H, d, J=5.2Hz).

実施例 6 7 8

4-（4-（3-エチルウレイド）-3-フルオロフェノキシ）-7-メトキシキノリン-6-カルボキシリック アシッド （2-シアノエチル）アミド

実施例 6 3 4 と同様にして 4-（4-（3-エチルウレイド）-3-フルオロフェノキシ）-7-メトキシキノリン-6-カルボキシリック アシッド（40 mg）をシアノエチルアミン、トリエチルアミン、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス（ジメチルアミノ）ホスホニウムヘキサフルオロホスフェートで処理し、表記化合物（29 mg）を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.05 (3H, t, J=7.2Hz), 2.78 (2H, t, J=6.4Hz), 3.07-3.15 (2H, m), 3.52-3.58 (2H, m), 4.01 (3H, s), 6.52 (1H, d, J=5.2Hz), 6.56-6.61 (1H, m), 7.02-7.07 (1H, m), 7.30 (1H, dd, J=2.4Hz, J=11.6Hz), 7.52 (1H, s), 8.21 (1H, t, J=9.2 Hz), 8.33 (1H, br s), 8.59 (1H, s), 8.65 (1H, d, J=5.2Hz), 8.72 (1H, t, J=6Hz).

実施例 6 7 9

1-（4-（7-ベンジルオキシ-6-シアノキノリン-4-イロキシ）-2-メチルフェニル）-3-エチルウレア

製造例 1 7 と同様にして 4-（4-アミノ-3-メチルフェノキシ）-7-ベンジルオキシキノリン-6-カルボニトリル（2 g）とクロル炭酸フェニルからカルバメイト（2.1 g）を固体として得た。次に、実施例 1 1 と同様にしてカルバメイト（1 g）をジメチルスルフォキシド中、室温でエチルアミンで処理して表記化合物（0.87 g）を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.57 (3H, t, J=7.2Hz), 2.20 (3H, s), 3.07-3.15 (2H, m), 5.43 (2H, s), 6.48-6.55 (2H, m), 7.02 (1H, dd, J=2.8Hz,

J=8.8Hz), 7.08 (1H, d, J=2.8Hz), 7.34 -7.55 (5H, m), 7.68 (2H, s), 7.92 (1H, d, J=8.8Hz), 8.70 (1H, d, J=5.6Hz), 8.74 (1H, s).

実施例 6 8 0

N - (4 - (6 -シアノ - 7 -ヒドロキシキノリン - 4 -イロキシ) - 2 -メチルフェニル) - N' -エチルウレア

製造例 3 0 1 - 2 と同様にして N - (4 - (7 -ベンジロキシ - 6 -シアノキノリン - 4 -イロキシ) - 2 -メチルフェニル) - N' -エチルウレア (0 . 8 g) をテトラヒドロフラン中、パラジウム - カーボンを用いて脱ベンジル化し、表記化合物 (0 . 4 2 g) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm): 1.06 (3H, t, J=7.2Hz), 2.20 (3H, s), 3.07-3.15 (2H, m), 6.37 (1H, d, J=5.2Hz), 6.52 (1H, t, J=5.6Hz), 7.01 (1H, dd, J=2.8Hz, J=8.8Hz), 7.08 (1H, d, J=2.8Hz), 7.35 (1H, s), 7.68 (1H, s), 7.93 (1H, d, J=8.8Hz), 8.59 (1H, d, J=5.2Hz), 8.61 (1H, s).

実施例 6 8 1

N - (4 - (6 -シアノ - 7 - (ピペリジン - 4 -イルメトキシ) キノリン - 4 -イロキシ) - 2 -メチルフェニル) - N' -シクロプロピルウレア

実施例 7 と同様にして N - (4 - (6 -シアノ - 7 -ヒドロキシキノリン - 4 -イロキシ) - 2 -メチルフェニル) - N' -シクロプロピルウレア (4 1 0 m g) と 4 -ブロモエチル - ピペリジン - 1 -カルボキシリック アシッド tert - ブチル エステルから目的物を得た後、脱保護し表記化合物 (1 5 m g) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm): 0.37-0.43 (2H, m), 0.63-0.66 (2H, m), 1.44-1.56 (2H, m), 1.92-1.98 (2H, m), 2.11-2.20 (1H, m), 2.20 (3H, s), 2.51-2.58 (1H, m), 2.85-2.94 (2H, m), 3.15-3.45 (2H, m), 4.19 (2H, d, J=6.4Hz), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 6.79 (1H, d, J=2.8Hz), 7.04 (1H, dd, J=2.8Hz, J=8.8Hz), 7.10 (1H, d, J=2.8Hz), 7.62 (1H, s), 7.64 (1H, s), 7.93 (1H, d, J=8.8Hz), 8.71 (1H, d, J=5.2Hz), 8.75 (1H, s).

実施例 6 8 2

N - (4 - (6 -シアノ - 7 - (1 -メチル - ピペリジン - 4 -イルメトキシ) -

キノリン-4-イロキシ)-2-メチルフェニル)-N'-シクロプロピルウレア

実施例 670 と同様にして N-(4-(6-シアノ-7-(ピペリジン-4-イルメトキシ)キノリン-4-イロキシ)-2-メチルフェニル)-N'-シクロプロピルウレア (10 mg) から表記化合物 (3 mg) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.38-0.44 (2H, m), 0.61-0.67 (2H, m), 1.38-1.50 (2H, m), 1.78-1.85 (2H, m), 2.04-2.13 (1H, m), 2.20 (3H, s), 2.26 (3H, br s), 2.48-2.58 (1H, m), 2.84-2.99 (2H, m), 3.04-3.54 (2H, m), 4.15 (2H, d, J=6Hz), 6.50 (1H, d, J=5.2Hz), 6.82 (1H, d, J=2.8Hz), 7.04 (1H, dd, J=2.4Hz, J=8.8Hz), 7.10 (1H, d, J=2.4Hz), 7.58 (1H, s), 7.66 (1H, s), 7.93 (1H, d, J=8.8Hz), 8.71 (1H, d, J=5.2Hz), 8.73 (1H, s).

実施例 683

N-(4-(6-シアノ-7-(ピペリジン-4-イルメトキシ)キノリン-4-イロキシ)-2-メチルフェニル)-N'-エチルウレア

実施例 7 と同様にして N-(4-(6-シアノ-7-ヒドロキシーキノリン-4-イロキシ)-2-メチルフェニル)-N'-エチルウレア (410 mg) と 4-ブロモエチル-ピペリジン-1-カルボキシリック アシッド tert-ブチル エステルから目的物を得た後脱保護し、表記化合物 (15 mg) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.06 (3H, t, J=7.2Hz), 1.44-1.57 (2H, m), 1.93-1.99 (2H, m), 2.11-2.20 (1H, m), 2.20 (3H, s), 2.88-2.98 (2H, m), 3.07-3.14 (2H, m), 3.15-3.45 (2H, m), 4.19 (2H, d, J=6Hz), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 6.57 (1H, t, J=5.6Hz), 7.02 (1H, dd, J=2.4Hz, J=8.8Hz), 7.09 (1H, d, J=2.4Hz), 7.62 (1H, s), 7.73 (1H, s), 7.94 (1H, d, J=8.8Hz), 8.71 (1H, d, J=5.2Hz), 8.74 (1H, s).

実施例 684

N-(4-(6-シアノ-7-(1-メチル-ピペリジン-4-イルメトキシ)キノリン-4-イロキシ)-2-メチルフェニル)-N'-エチルウレア

実施例 670 と同様にして N-(4-(6-シアノ-7-(ピペリジン-4-

イルメトキシ) キノリン-4-イロキシ)-2-メチルフェニル)-N'-エチルウレア (15 mg) から表記化合物 (5 mg) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.06 (3H, t, J=7.2Hz), 1.38-1.51 (2H, m), 1.78-1.86 (2H, m), 2.07-2.18 (1H, m), 2.20 (3H, s), 2.28 (3H, br s), 2.89-2.97 (2H, m), 3.07-3.15 (2H, m), 3.15-3.41 (2H, m), 4.15 (2H, d, J=6Hz), 6.50 (1H, d, J=5.2Hz), 6.58 (1H, t, J=5.6Hz), 7.03 (1H, dd, J=2.8Hz, J=8.8Hz), 7.09 (1H, d, J=2.4Hz), 7.58 (1H, s), 7.73 (1H, s), 7.94 (1H, d, J=8.8Hz), 8.79 (1H, d, J=5.2Hz), 8.73 (1H, s).

実施例 697

メチル 4-(3-クロロ-4-(((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシレート

フェニル N-(2-クロロ-4-(7-メトキシ-6-メトキシカルボニル-4-キノリル)オキシフェニル)カルバメート (1.92 g, 4.00 mmol) 及び 2M-エチルアミン(テトラヒドロフラン溶液) (4 ml) をジメチルホルムアミド (8 ml) 中、室温にて 30 分間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物を、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (1.60 g, 3.72 mmol, 93 %) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.09 (3H, t, J = 7.4 Hz), 3.15 (2H, m), 3.87 (3H, s), 3.99 (3H, s), 6.54 (1H, d, J=5.2Hz), 7.01 (1H, t, J = 5.4 Hz), 7.25 (1H, dd, J = 2.8, 9.0 Hz), 7.50 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.54 (1H, s), 8.08 (1H, s), 8.28 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.58 (1H, s), 8.69 (1H, d, J = 5.2 Hz).

実施例 698

4-(3-クロロ-4-(((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシリック アシド

メチル 4-(3-クロロ-4-(((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシレート (1.50 g, 3.49 mmol) にメタノール (14 ml)、2 規定水酸化ナトリウム水溶液 (7 ml) を加え、60℃にて

90 分間攪拌した。反応液を室温まで放冷し、2 規定塩酸を加えて中和後、メタノールを留去し、析出した白色結晶をろ取、十分水洗後、60℃にて乾燥し、表記化合物(1.36 g, 3.27 mmol, 94 %)を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm): 1.09 (3H, t, J = 7.4 Hz), 3.15 (2H, m), 3.98 (3H, s), 6.53 (1H, d, J = 5.0 Hz), 7.00 (1H, t, J = 5.4 Hz), 7.25 (1H, dd, J = 2.8, 9.0 Hz), 7.48 -7.53 (2H, m), 8.08 (1H, s), 8.27 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.54 (1H, s), 8.68 (1H, d, J = 5.0 Hz), 13.12 (1H, brs).

実施例 699

N 6-メチル-4-(3-クロロ-4-(((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

4-(3-クロロ-4-(((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシリック アシド (104 mg, 0.250 mmol) をジメチルホルムアミド (3 ml) に溶解させ、40%メチルアミン-メタノール溶液 (0.100 ml)、トリエチルアミン (0.250 ml) および 1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ) (トリ(ジメチルアミノ))フォスフォニウム ヘキサフルオロフォスフェート (221 mg, 0.500 mmol) を順次室温にて加えた後、15 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒留去後、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶をろ取、通風乾燥することにより、表記化合物 (79.0 mg, 0.184 mmol, 74 %) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm): 1.08 (3H, t, J = 7.4 Hz), 2.85 (3H, d, J = 4.2 Hz), 3.15 (2H, m), 4.02 (3H, s), 6.53 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.00 (1H, t, J = 5.2 Hz), 7.22 (1H, dd, J = 2.8, 9.2 Hz), 7.47 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.52 (1H, s), 8.07 (1H, s), 8.26 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.36 (1H, q, J = 4.2 Hz), 8.59 (1H, s), 8.67 (1H, d, J = 5.2 Hz).

実施例 700

N 6-エチル-4-(3-クロロ-4-(((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

4-(3-クロロ-4-(((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)

－7－メトキシ－6－キノリンカルボキシリック アシド (104 mg, 0.250 mmol) と 2.0 M エチルアミン (テトラヒドロフラン溶液) から、実施例 699 と同様な手法により表記化合物 (90.0 mg, 0.203 mmol, 81%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.09 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.15 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.15 (2H, m), 3.28 -3.38 (2H, m), 4.02 (3H, s), 6.53 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.00 (1H, t, J = 5.4 Hz), 7.22 (1H, dd, J = 2.8, 9.2 Hz), 7.47 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.51 (1H, s), 8.07 (1H, s), 8.27 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.40 (1H, t, J = 5.4 Hz), 8.54 (1H, s), 8.66 (1H, d, J = 5.2 Hz).

実施例 701

N 6－シクロプロピル－4－（3－クロロ－4－（（エチルアミノ）カルボニル）アミノ）フェノキシ）－7－メトキシ－6－キノリンカルボキサミド

4－（3－クロロ－4－（（エチルアミノ）カルボニル）アミノ）フェノキシ）－7－メトキシ－6－キノリンカルボキシリック アシド (104 mg, 0.250 mmol) とシクロプロピルアミンから、実施例 699 と同様な手法により表記化合物 (83.0 mg, 0.182 mmol, 73%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.58 (2H, m), 0.71 (2H, m), 1.08 (3H, t, J = 7.4 Hz), 2.87 (1H, m), 3.14 (2H, m), 3.99 (3H, s), 6.53 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.00 (1H, t, J = 4.8 Hz), 7.21 (1H, dd, J = 2.8, 9.2 Hz), 7.47 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.49 (1H, s), 8.07 (1H, s), 8.27 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.34 (1H, d, J = 4.0 Hz), 8.42 (1H, s), 8.66 (1H, d, J = 5.2 Hz).

実施例 702

N 6－メトキシ－4－（3－クロロ－4－（（エチルアミノ）カルボニル）アミノ）フェノキシ）－7－メトキシ－6－キノリンカルボキサミド

4－（3－クロロ－4－（（エチルアミノ）カルボニル）アミノ）フェノキシ）－7－メトキシ－6－キノリンカルボキシリック アシド (104 mg, 0.250 mmol) とメトキシルアミン ヒドロクロリドから、実施例 699 と同様な手法により表記化合物 (52.0 mg, 0.117 mmol, 47%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.09 (3H, t, J = 7.4 Hz), 3.15 (2H, m), 3.75 (3H, s), 4.00 (3H, s), 6.54 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.00 (1H, t, J = 5.4

Hz), 7.23 (1H, dd, J = 2.8, 9.2 Hz), 7.48 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.50 (1H, s), 8.07 (1H, s), 8.27 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.43 (1H, s), 8.67 (1H, d, J = 5.2 Hz), 11.45 (1H, s).

実施例 703

N 6 - (2 - メトキシエチル) - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((エチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド
4 - (3 - クロロ - 4 - (((エチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキシリック アシド (104 mg, 0.250 mmol) と 2 - メトキシエチルアミンから、実施例 699 と同様な手法により表記化合物 (71.0 mg, 0.150 mmol, 60%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.08 (3H, t, J = 7.4 Hz), 3.15 (2H, m), 3.30 (3H, s), 3.47-3.52 (4H, m), 4.03 (3H, s), 6.54 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.00 (1H, t, J = 5.4 Hz), 7.23 (1H, dd, J = 2.8, 9.2 Hz), 7.48 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.53 (1H, s), 8.07 (1H, s), 8.27 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.44 (1H, m), 8.62 (1H, s), 8.67 (1H, d, J = 5.2 Hz).

実施例 704

N 6 - (2 - フルオロエチル) - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((エチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド
4 - (3 - クロロ - 4 - (((エチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキシリック アシド (104 mg, 0.250 mmol) と 2 - フルオロエチルアミン ヒドロクロリドから、実施例 699 と同様な手法により表記化合物 (80.0 mg, 0.174 mmol, 69%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.08 (3H, t, J = 7.4 Hz), 3.15 (2H, m), 3.59 (1H, m), 3.67 (1H, m), 4.03 (3H, s), 4.51 (1H, m), 4.63 (1H, m), 6.54 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.00 (1H, t, J = 5.4 Hz), 7.23 (1H, dd, J = 2.8, 9.2 Hz), 7.48 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.53 (1H, s), 8.07 (1H, s), 8.27 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.58-8.62 (2H, m), 8.67 (1H, d, J = 5.2 Hz).

実施例 705

N 6 - ((2R) テトラヒドロ - 2 - フラニルメチル) - 4 - (3 - クロロ - 4 -

(((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

4-(3-クロロ-4-(((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシリック アシド (104 mg, 0.250 mmol) と R-テトラヒドロフルフリルアミンから、実施例 699 と同様な手法により表記化合物 (99.0 mg, 0.198 mmol, 79 %) を白色粉末として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.08 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.62 (1H, m), 1.80-2.00 (3H, m), 3.15 (2H, m), 3.40 (2H, m), 3.66 (1H, dd, J = 3.6, 14.0 Hz), 3.81 (1H, dd, J = 4.0, 14.0 Hz), 3.99 (1H, m), 4.04 (3H, s), 6.54 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.00 (1H, t, J = 5.4 Hz), 7.23 (1H, dd, J = 2.8, 8.8 Hz), 7.48 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.54 (1H, s), 8.07 (1H, s), 8.26 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.43 (1H, t, J = 5.6 Hz), 8.61 (1H, s), 8.67 (1 H, d, J = 5.2 Hz).

実施例 706

N6-((2S)テトラヒドロ-2-フラニルメチル)-4-(3-クロロ-4-(((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

4-(3-クロロ-4-(((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシリック アシド (104 mg, 0.250 mmol) と S-テトラヒドロフルフリルアミンから、実施例 699 と同様な手法により表記化合物 (87.0 mg, 0.174mmol, 70%) を白色粉末として得た。

実施例 707

N6-(2-エトキシエチル)-4-(3-クロロ-4-(((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

4-(3-クロロ-4-(((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシリック アシド (104 mg, 0.250 mmol) と 2-エトキシエチルアミンから、実施例 699 と同様な手法により表記化合物 (112 mg, 0.239 mmol, 95%) を白色粉末として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.08 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.16 (3H, t, J = 6.8 Hz), 3.15 (2H, m), 3.45-3.56 (6H, m), 4.03 (3H, s), 6.54 (1H, d, J =

5.2 Hz), 7.01 (1H, m), 7.23 (1H, dd, J = 2.8, 9.2 Hz), 7.48 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.54 (1H, s), 8.08 (1H, s), 8.27 (1H, dd, J = 2.8, 9.2 Hz), 8.46 (1H, m), 8.64 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.68 (1H, d, J = 5.2 Hz).

実施例 708

N 6-イソブトキシ-4-(3-クロロ-4-(((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

4-(3-クロロ-4-(((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシリック アシド (104 mg, 0.250 mmol) とイソブトキシルアミン ヒドロクロリドから、実施例 699 と同様な手法により表記化合物 (64.0 mg, 0.131 mmol, 53 %) を白色粉末として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.95 (6H, d, J = 6.8 Hz), 1.08 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.97 (1H, m), 3.15 (2H, m), 3.71 (2H, d, J = 6.8 Hz), 3.99 (3H, s), 6.54 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.00 (1H, m), 7.23 (1H, dd, J = 2.8, 9.2 Hz), 7.47 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.50 (1H, s), 8.08 (1H, s), 8.27 (1H, dd, J = 2.8, 9.2 Hz), 8.36 (1H, s), 8.67 (1H, d, J = 5.2 Hz), 11.36 (1H, br s).

実施例 709

N 6-エチル-4-(3-クロロ-4-(((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-((2R)-3-ジエチルアミノ-2-ヒドロキシプロポキシ)-6-キノリンカルボキサミド

N 6-エチル-4-(3-クロロ-4-(((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-ヒドロキシ-6-キノリンカルボキサミド (80.0mg, 0.193mmol) に対し、(2R)オキシラン-2-イルメチル 4-メチル-1-ベンゼンスルフォネート (66mg, 0.290mmol)、炭酸カリウム (32mg, 0.231mmol)、ジメチルホルムアミド (2ml) を加え、60℃にて7時間攪拌した。次いでジエチルアミン (1ml) を添加し、さらに 60℃にて一晩攪拌した。反応液を酢酸エチル-テトラヒドロフラン (1 : 1) と水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル: メタノール=95:5) に付し、目的物を含むフラクションを濃縮後、酢酸エチル-ヘキサン (1 : 1) から結晶を析出させてろ取、通

風乾燥することにより、表記化合物 (51.7mg, 0.095mmol, 49.3%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.94 (6H, t, J=7.2Hz), 1.16 (3H, t, J=7.2Hz), 2.40-2.60 (6H, m), 2.66 (3H, d, J=4.8Hz), 3.20-3.40 (2H, m), 3.98 (1H, m), 4.19 (1H, dd, J=5.2, 10.0Hz), 4.31 (1H, dd, J=3.2, 10.0Hz), 5.09 (1H, d, J=4.8Hz), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 6.86 (1H, q, J=4.8Hz), 7.22 (1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.47 (1H, d, J=2.8Hz), 7.52 (1H, s), 8.10 (1H, s), 8.23 (1H, d, J=9.2Hz), 8.54 (1H, m), 8.65 (1H, d, J=5.2Hz), 8.73 (1H, s).

実施例 7 1 0

N 6-エチル-4-(3-クロロ-4-(((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-((2R)-3-ジエチルアミノ-2-ヒドロキシプロポキシ)-6-キノリンカルボキサミド

N 6-エチル-4-(3-クロロ-4-(((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-ヒドロキシ-6-キノリンカルボキサミド(78.0mg, 0.182mmol) から、実施例 7 0 9 と同様な手法により表記化合物 (44.5mg, 0.080mmol, 43.8%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.94 (6H, t, J=7.2Hz), 1.06 (3H, t, J=7.2Hz), 1.16 (3H, t, J=7.2Hz), 2.40-2.60 (6H, m), 3.12 (2H, m), 3.20-3.40 (2H, m), 3.98 (1H, m), 4.22 (1H, dd, J=5.6, 9.6Hz), 4.31 (1H, dd, J=3.2, 9.6Hz), 5.08 (1H, d, J=4.4Hz), 6.51 (1H, d, J=5.2 Hz), 6.98 (1H, m), 7.22 (1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.47 (1H, d, J=2.8Hz), 7.52 (1H, s), 8.05 (1H, s), 8.25 (1H, d, J=9.2Hz), 8.54 (1H, m), 8.65 (1H, d, J=5.2Hz), 8.73 (1H, s).

実施例 7 1 1

N 6-エチル-4-(3-クロロ-4-(((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-((2R)-2-ヒドロキシ-3-(1-ピロリジノ)プロポキシ)-6-キノリンカルボキサミド

N 6-エチル-4-(3-クロロ-4-(((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-ヒドロキシ-6-キノリンカルボキサミド(80.0mg, 0.193mmol) に対し、(2R)オキシラン-2-イルメチル 4-メチル-1-ベン

ゼンスルフォネート (66mg, 0.290mmol)、炭酸カリウム (32mg, 0.231mmol)、ジメチルホルムアミド (2ml) を加え、60℃にて7時間攪拌した。反応液を室温まで放冷した後、ピロリジン (0.5ml) を添加し、さらに一晩攪拌した。反応液を酢酸エチル—テトラヒドロフラン (1 : 1) と水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル: メタノール=95 : 5) に付し、目的物を含むフラクションを濃縮後、酢酸エチル—ヘキサン (1 : 1) から結晶を析出させてろ取、通風乾燥することにより、表記化合物 (54.8mg, 0.101mmol, 52.4%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.16 (3H, t, J=7.2Hz), 1.67 (4H, m), 2.40-2.60 (5H, m), 2.65-2.71 (4H, m), 3.20-3.40 (2H, m), 4.05 (1H, m), 4.19 (1H, dd, J=6.0, 10.0Hz), 4.32 (1H, dd, J=3.6, 10.0Hz), 5.18 (1H, d, J=4.4Hz), 6.52 (1H, d, J=4.0Hz), 6.86 (1H, q, J=4.8Hz), 7.22 (1H, d, J=9.2Hz), 7.47 (1H, s), 7.52 (1H, s), 8.10 (1H, s), 8.23 (1H, d, J=9.2Hz), 8.53 (1H, m), 8.65 (1H, d, J=4.0Hz), 8.71 (1H, s).

実施例 7 1 2

N 6-エチル-4-(3-クロロ-4-(((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-((2R)-2-ヒドロキシ-3-(1-ピロリジノ)プロポキシ)-6-キノリンカルボキサミド

N 6-エチル-4-(3-クロロ-4-(((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-ヒドロキシ-6-キノリンカルボキサミド (78.0mg, 0.182mmol) から、実施例 7 1 1 と同様な手法により表記化合物 (47.3mg, 0.085mmol, 46.8%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.06 (3H, t, J=7.2Hz), 1.16 (3H, t, J=7.2Hz), 1.67 (4H, m), 2.40-2.60 (5H, m), 2.68 (1H, dd, J=6.4, 12.0Hz), 3.12 (2H, m), 3.35 (2H, m), 4.05 (1H, m), 4.19 (1H, dd, J=6.4, 10.0Hz), 4.32 (1H, dd, J=3.6, 10.0Hz), 5.18 (1H, d, J=4.8Hz), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 6.98 (1H, m), 7.21 (1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.47 (1H, d, J=2.8Hz), 7.52 (1H, s), 8.05 (1H, s), 8.25 (1H, d, J=9.2Hz), 8.53 (1H, m), 8.65 (1H, d, J=5.2Hz), 8.71

(1H, s).

実施例 7 1 3

N—(4—((6—シアノ—7—(((2R)—3—(ジエチルアミノ)—2—ヒドロキシプロピル)オキシ)—4—キノリル)オキシ)フェニル)—N'—(チアゾール—2—イル)ウレア

4—(4—アミノフェノキシ)—6—シアノ—7—(((2R)—3—(ジエチルアミノ)—2—ヒドロキシプロピル)オキシ)キノリン (105 mg, 0.2583 mmol) をジメチルスルホキシド (1 ml) に溶解し、フェニル (チアゾール—2—イル) カルバメート (60 mg, 0.2712 mmol) を加え、85℃で40分間加熱攪拌した。室温まで放冷後、反応液に水を加え、酢酸エチル・テトラヒドロフランで抽出、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去したものをアセトンに溶解し、ジエチルエーテルで希釈し、析出した沈殿を濾取、ジエチルエーテルで洗浄、通風乾燥することにより、淡黄色粉末として標題化合物 (75 mg, 0.1408 mmol, 54.51%) を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm) : 0.96(6H, t, J=7.0 Hz), 2.41 -2.68(6H, m), 3.96(1H, m), 4.21(1H, dd, J=5.2, 10.0 Hz), 4.31(1H, dd, J=3.2, 10.0 Hz), 4.92(1H, brs), 6.52(1H, d, J=5.2 Hz), 7.10(1H, d, J=3.6 Hz), 7.27(2H, d, J=9.0 Hz), 7.37(1H, d, J=3.6 Hz), 7.61(1H, s), 7.63(2H, d, J=9.0 Hz), 8.72(1H, d, J=5.2 Hz), 8.76(1H, s), 9.15(1H, brs).

出発物質は以下のようにして合成した。

製造例 7 1 3—1

4—(4—アミノフェノキシ)—6—シアノ—7—ヒドロキシキノリン

製造例 5 から得られる 7—ベンジルオキシ—6—シアノ—4—(4—ニトロフェノキシ)キノリンを製造例 2 1 の方法に従いベンジル基を脱保護して得た 6—シアノ—7—ヒドロキシ—4—(4—ニトロフェノキシ)キノリン (1.23 g, 4.00 mmol) を用いて製造例 2 1 と同様にニトロ基を還元して、表記化合物 (0.864 g, 3.1160 mmol, 77.90%) を黄褐色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm) : 5.18(2H, brs), 6.36(1H, d, $J=5.2$ Hz), 6.65(2H, d, $J=8.4$ Hz), 6.92(2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.38(1H, s), 8.60(1H, d, $J=5.2$ Hz), 8.62(1H, s).

製造例 7 1 3-2

4-(4-アミノフェノキシ)-6-シアノ-7-((2R)-オキシラン-2-イル)メトキシキノリン

4-(4-アミノフェノキシ)-6-シアノ-7-ヒドロキシキノリン (277 mg, 1.00 mmol) をジメチルホルムアミド (3.0 ml) に溶解し、室温で水素化ナトリウム (40 mg, 1.00 mmol, 60% in oil) を加えて攪拌した。ここに (2R)-オキシラン-2-イルメチル 4-メチル-1-ベンゼンスルフォネート (228 mg, 1.00 mmol) を加え、60°C で5時間加熱攪拌した。室温まで放冷後、反応液を酢酸エチルと水に分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒留去することにより、黄褐色固体として標題化合物 (322 mg, 0.97 mmol, 97%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) : 2.82(1H, dd, $J=2.8, 4.8$ Hz), 2.93(1H, dd, $J=4.8, 4.8$ Hz), 3.48(1H, m), 4.17(1H, dd, $J=6.6, 12.0$ Hz), 4.71(1H, dd, $J=2.0, 12.0$ Hz), 5.20(2H, m), 6.49(1H, d, $J=5.2$ Hz), 6.68(2H, d, $J=8.8$ Hz), 6.96(2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.62(1H, s), 8.71(1H, d, $J=5.2$ Hz), 8.76(1H, s).

製造例 7 1 3-3

4-(4-アミノフェノキシ)-6-シアノ-7-(((2R)-3-(ジエチルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)オキシ)キノリン

4-(4-アミノフェノキシ)-6-シアノ-7-((2R)-オキシラン-2-イル)メトキシキノリン (297 mg, 0.8900 mmol) を用いて製造例 4 2 9-2 と同様の方法により、標題化合物を (105 mg, 0.2583 mmol, 29.02%) を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm) : 1.08(6H, t, $J=7.0$ Hz), 1.50-2.50(1H, brs), 2.55-2.76(6H, m), 3.79(2H, brs), 4.15(1H, m), 4.24(2H, d, $J=4.8$ Hz), 6.46(1H, d, $J=5.4$ Hz), 6.77(2H, d, $J=8.8$ Hz), 6.96(2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.48(1H, s),

8.64(1H, d, J=5.4 Hz), 8.69(1H, s).

実施例 7 1 4

N-(4-((6-シアノ-7-(((2R)-2-ヒドロキシ-3-(ピロリジン-1-イル)プロピル)オキシ)-4-キノリル)オキシ)フェニル)-N'-(チアゾール-2-イル)ウレア

4-(4-アミノフェノキシ)-6-シアノ-7-((2R)-オキシラン-2-イル)メトキシキノリン (322 mg, 0.966 mmol) 及びチアゾール-2-イルカルバミン酸フェニルエステル (255 mg, 1.26 mmol) をジメチルスルホキシド (2 ml) 中、85°Cにて4時間加熱撹拌した。反応液を酢酸エチル-テトラヒドロフラン混合溶媒と水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた生成物及びピロリジン (343 mg, 4.83 mmol) をジメチルホルムアミド (3 ml) 中、室温にて15時間撹拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル: メタノール = 15 : 1) に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (45 mg, 0.085 mmol, 9 %) を淡黄色結晶として得た。
¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm): 1.67 (4H, m), 2.40 -2.60 (5H, m), 2.73 (1H, dd, J = 6.4, 12.4 Hz), 4.03 (1H, m), 4.22 (1H, dd, J = 6.0, 10.0 Hz), 4.33 (1H, dd, J = 3.2, 10.0 Hz), 5.04 (1H, d, J = 5.2 Hz), 6.54 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.12 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.27 -7.32 (2H, m), 7.38 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.62-7.69 (3H, m), 8.74 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.77 (1H, s), 9.25 (1H, br s), 10.73 (1H, br s).

実施例 7 1 5

4-{6-シアノ-4-[4-(3-チアゾール-2-イルウレイド)フェノキシ]キノリン-7-イロキシメチル}ピペリジン-1-カルボキシリックアシッド tert-ブチルエステル

実施例 7 1 3 と同様にして 4-(4-(4-アミノフェノキシ)-6-シアノ

キノリン-7-イロキシメチル)-ピペリジン-1-カルボキシリック アシッド tert-ブチル エステル (225 mg) をジメチルスルフォキシド中、チアゾール-2-イル-カルバミック アシッド フェニルエステルと共に 80℃で加熱し、表記化合物 (240 mg) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.19-1.32 (2H, m), 1.39 (9H, s), 1.75-1.84 (2H, m), 2.01-2.11 (1H, m), 2.66-2.87 (2H, m), 3.94-4.04 (2H, m), 4.17 (2H, d, J=5.6Hz), 6.52 (1H, d, J=5.2Hz), 7.11 (1H, d, J=3.2Hz), 7.27 (2H, d, J=8.8Hz), 7.37 (1H, d, J=3.2Hz), 7.58 (1H, s), 7.62 (2H, d, J=8.8Hz), 8.71 (1H, d, J=5.2Hz), 8.75 (1H, s), 9.14 (1H, brs).

中間体は以下のようにして合成した。

製造例 7 1 5 - 1

4-(4-(4-アミノフェノキシ)-6-シアノキノリン-7-イロキシメチル)-ピペリジン-1-カルボキシリック アシッド tert-ブチルエステル

製造例 7 1 3 - 2 と同様にして 4-(4-アミノフェノキシ)-7-ヒドロキシキノリン-6-カルボニトリル (0.32 g) をジメチルホルムアミド中ソジウムヒドリドで処理した後、4-ブロモエチルピペリジン-1-カルボキシリック アシッド tert-ブチルエステルと反応させ、表記化合物 (225 mg) を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.18-1.32 (2H, m), 1.39 (9H, s), 1.75-1.82 (2H, m), 1.98-2.10 (1H, m), 2.62-2.92 (2H, m), 3.94-4.03 (2H, m), 4.15 (2H, d, J=6Hz), 5.16-5.21 (2H, m), 6.45 (1H, d, J=5.2Hz), 6.65 (2H, d, J=8.8Hz), 6.93 (2H, d, J=8.8Hz), 7.55 (1H, s), 8.68 (1H, d, J=5.2Hz), 8.70 (1H, s).

実施例 7 1 6

1-(4-(6-シアノ-7-(ピペリジン-4-イルメトキシ)キノリン-4-イロキシ)フェニル)-3-(チアゾール-2-イル)ウレア

製造例 6 7 0 - 4 と同様にして 4-(6-シアノ-4-(4-(3-チアゾール-2-イル-ウレイド)-フェノキシ)-キノリン-7-イロキシメチル)-ピペリジン-1-カルボキシリック アシッド tert-ブチル-エステル (240 mg) をトリフルオロ酢酸で脱保護し表記化合物 (220 mg) を固体として

得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 1.46-1.59 (2H, m), 1.87-1.96 (2H, m), 2.06-2.18 (1H, m), 2.78-2.89 (2H, m), 3.08-3.38 (2H, m), 4.13 (2H, d, $J=6\text{Hz}$), 6.43 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 7.07 (1H, d, $J=3.2\text{Hz}$), 7.20 (2H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 7.36 (1H, d, $J=3.2\text{Hz}$), 7.57 (1H, s), 7.68 (2H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 8.63 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 8.71 (1H, s), 9.82 (1H, br).

実施例 7 1 7

1 - (4 - (6 - シアノ - 7 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イルメトキシ) キノリン - 4 - イロキシ) フェニル) - 3 - (チアゾール - 2 - イル) ウレア

実施例 6 7 0 と同様にして 1 - (4 - (6 - シアノ - 7 - (ピペリジン - 4 - イルメトキシ) キノリン - 4 - イロキシ) フェニル) - 3 - (チアゾール - 2 - イル) ウレア (2 2 0 m g) から表記化合物 (5 1 m g) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 1.35-1.48 (2H, m), 1.75-1.85 (2H, m), 1.89-1.96 (1H, m), 2.18 (3H, brs), 2.79-2.86 (2H, m), 3.18-3.38 (2H, m), 4.15 (2H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 6.52 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 7.10 (1H, d, $J=3.2\text{Hz}$), 7.27 (2H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 7.37 (1H, d, $J=3.2\text{Hz}$), 7.58 (1H, s), 7.63 (2H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 8.72 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 8.76 (1H, s), 9.20 (1H, br).

実施例 7 1 8

N - (4 - (6 - カルバモイル - 7 - メトキシ - 4 - キノリル) オキシ - 2 - トリフルオロメチルフェニル) - N ' - エチルウレア

エチルアミン 2 N テトラヒドロフラン溶液 (0 . 1 0 m l) をジメチルスルホキサイド (0 . 5 m l) に加え、ここに (4 - (6 - カルバモイル - 7 - メトキシ - 4 - キノリル) オキシ - 2 - トリフルオロメチルフェニル) カーバミックアシド フェニルエステル (2 5 m g) を溶解し 1 0 分間攪拌した。この反応溶液に水、酢酸エチルを加え析出した結晶を濾取し表記化合物 (5 . 0 m g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) 1.08 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 3.10-3.18 (2H, m), 4.04 (3H, s), 6.54 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 7.00-7.07 (1H, m), 7.51-7.63 (3H, m), 7.74 (1H, brs), 7.82-7.88 (2H, m), 8.06-8.13 (1H, m), 8.66-8.70 (2H, m)

実施例 7 1 9